

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1930-1931 — N° 126

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE
DE M. LE PROFESSEUR MOURIQUAND

L'AVITAMINOSE A EN CLINIQUE

Étude biomicroscopique de la kératomalacie expérimentale
Les syndromes de précarence A

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 14 Janvier 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M^{me} Paulette CHAIX-AUDEMARD

EXTERNE DES HOPITAUX DE LYON

DIPLOMÉE D'HYGIÈNE ET DE MICROBIOLOGIE

LYON
IMPRIMERIE M. AUDIN ET CIE
1931

L'AVITAMINOSE A
EN CLINIQUE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1930-1931 — N° 126

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE

DE M. LE PROFESSEUR MOURIQUAND

L'AVITAMINOSE A EN CLINIQUE

Étude biomicroscopique de la kératomalacie expérimentale
Les syndromes de précarence A

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON.

Et soutenue publiquement le 14 Janvier 1931

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M^{me} Paulette CHAIX-AUDEMARD

EXTERNE DES HOPITAUX DE LYON

DIPLOMÉE D'HYGIÈNE ET DE MICROBIOLOGIE.

LYON

IMPRIMERIE M. AUDIN ET CIE.

1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

DOYEN HONORAIRE..... MM. L. HUGOUNENQ
DOYEN..... J. LÉPINE
ASSESSEUR..... ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	{	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales.....		PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....		BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.).
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.....		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et Orthopédie.....		COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		GAYET.
Chimie biologique et médicale.....		NOVÉ-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....		FLORENCE (G.).
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL.
Anatomie.....		BRETIN.
Histologie.....		GUIART.
Physiologie.....		LATARJET.
Pathologie externe.....		POLICARD.
Pathologie interne.....		DOYON.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		VALLAS.
Anatomie pathologique.....		FROMENT.
Chirurgie opératoire.....		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....		FAVRE.
Médecine légale.....		PATEL.
Hygiène.....		ARLOING (F.).
Thérapeutique.....		ETIENNE MARTIN.
Pharmacie.....		COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....		SAVY.
		LEULIER.
		PIÉRY.

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de Gynécologie..... M. CONDAMIN.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM.	THÉVENOT (Léon).
Puériculture et Hygiène de la première enfance.....		RHENTER.
Chirurgie expérimentale.....		TAVERNIER.
Applications du radium.....		NOGIER.
Stomatologie.....		TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	NOEL.	ROCHET (Ph.).	CIBERT.
ROCHAIX.	DUMAS.	WERTHEIMER.	EPARVIER.
RHENTER.	DUFOURT.	GATÉ.	GUILLEMINET.
MAZEL.	DEVIC.	BERNHEIM.	MORENAS.
SANTY.	GABRIELLE.	DECHAUME.	ROCHE.
CHALIER (André).	MANCEAU.	POLLOSSON.	REBATTU, ch.
CHALIER (Joseph).	MARTIN (Joseph).	CHAMBON.	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. Pr E. ROLLET, Président ; Pr G. MOURIQUAND, Assesseur ;

MM. Pr POLICARD et BERNHEIM, Agrégé.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MON MARI

LE DOCTEUR ANDRÉ CHAIX

Interne des Hôpitaux

Préparateur d'Histologie à la Faculté

A MON PÈRE

LE DOCTEUR AUDEMARD

Médecin des Asiles

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROLLET

Il nous a accueillie dans son service avec une grande bienveillance, mettant à notre disposition sa riche documentation et les instruments nouveaux et rares, indispensables à l'élaboration de notre thèse; il nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence; qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre très respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

Nous ne saurions trop le remercier de tout ce que nous lui devons: notre initiation à la médecine infantile; notre initiation aux problèmes diététiques que posent les maladies de la nutrition, et aussi le sujet de notre thèse, dont nous poursuivons depuis plus d'un an l'exécution à ses côtés. Il a été le guide et l'animateur de notre travail; il en a suivi toutes les péripéties, stimulant chaque jour davantage notre goût de la recherche scientifique. Nous n'oublierons pas l'intérêt qu'il nous a porté et le prions de croire à notre très réel et très respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POLICARD

C'est dans son laboratoire que, pour la première fois, aux côtés de notre mari, nous avons pris contact avec le travail de recherche et l'expérimentation. Ses conversations quotidiennes avec ses élèves, si propres à éveiller l'esprit de curiosité dans tous les domaines, comptaient à cette époque parmi les meilleures heures de nos journées. Ses bienveillants conseils nous ont toujours réconfortée dans les moments les plus désespérés. Qu'il soit assuré de nos sentiments de très vive reconnaissance et d'entier dévouement.

A MONSIEUR

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERNHEIM

Il a bien voulu reporter sur nous toute la sympathie qu'il avait pour notre mari. Avec sa bonne grâce habituelle, il nous a fait profiter de sa compétence et nous a entourée de sollicitude. Nous l'en remercions bien sincèrement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC

Pendant le semestre d'externat que nous avons passé dans son service, nous avons eu le privilège de profiter de son enseignement théorique si vaste et de ses leçons au lit du malade, si fructueuses. Mais il a été pour nous plus qu'un excellent Maître; durant des mois tragiques, il nous a secourue, aidée; sans compter son temps ni sa peine il a lutté avec nous contre un mal sans merci, nous soutenant des conseils de sa haute expérience et aussi des encouragements de son cœur compatissant. Qu'il soit persuadé que nous lui demeurons très fidèlement reconnaissante et respectueusement dévouée,

À NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR TIXIER
M. LE PROFESSEUR ROQUE
M. LE DOCTEUR GALLAVARDIN
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TAVERNIER
M. LE DOCTEUR REBATTU
M. LE PROFESSEUR NICOLAS
M. LE PROFESSEUR PIC
M. LE PROFESSEUR MOURIQUAND

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES ROLLET

Chef de Clinique ophtalmologique à la Faculté

Nous lui devons des remerciements particuliers. Il a bien voulu s'intéresser à notre travail, nous initier au maniement du biomicroscope, surveiller et contrôler pendant plus d'un an avec une bonne humeur inlassable, nos patientes et difficiles recherches. Sans lui, nous n'aurions pas pu mener à bien ce travail qui exigeait des connaissances d'ophtalmologie au dessus de notre compétence.

Nous sommes très reconnaissante à Madame le Docteur SOUZY-FENESTRAZ et à Mademoiselle THERMAC de l'aide qu'elles ont bien voulu nous apporter pour nos traductions d'articles étrangers.

INTRODUCTION

L'avitaminose A est, en France, une des maladies par carence le plus ignorée des cliniciens. Tous connaissent le rachitisme (carence en facteur D), le scorbut (carence en facteur C), et le nom même de béribéri (carence en facteur B) n'est pas sans évoquer pour eux la polynévrite des Asiatiques soumis au régime du riz décortiqué. Mais, à part quelques ophtalmologistes, bien rares sont ceux qui, au nom d'avitaminose A, pourraient répondre : xérophtalmie et développer quelques idées.

Les plus récents traités de maladies de la nutrition, dont certains accordent au scorbut tout un chapitre, mentionnent en quelques lignes à peine le syndrome d'avitaminose A. A les lire, c'est à se demander si ce syndrome existe bien en clinique et si les données que nous possédons sur le facteur ou vitamine A n'en sont pas restées au stade théorique de problème de laboratoire.

En réalité, la raison de ces insuffisances ou de ces lacunes est directement liée à la rareté en France des cas de xérophtalmie.

Autant la voit-on signalée avec fréquence au

Danemark, en Autriche, en Russie (avant la guerre de 1914), dans la portion orientale du bassin méditerranéen, en Chine, au Japon, dans les Indes et aussi en Amérique, autant se rencontre-t-elle exceptionnellement dans la littérature médicale française.

Pourquoi donc, alors, s'attacher à l'étude clinique de ce sujet d'exception ?

Parce que, précisément, l'analyse des faits expérimentaux montrant le rôle essentiel du facteur A dans les phénomènes biologiques permet de supposer que la carence de l'organisme en facteur A, sinon dans sa forme typique classique, du moins sous une forme fruste, joue sans doute un rôle assez important en pathologie et dans les affections du premier âge en particulier.

A mesure que se développe l'urbanisme et que se généralise l'emploi de produits alimentaires manufacturés, généralement conservés, stérilisés et souvent aussi falsifiés, les maladies par carence ou déséquilibre alimentaire tendent à se multiplier. Dans combien de familles des villes l'usage du lait, du beurre, des œufs, chaque jour plus restreint, du fait de la cherté de la vie, devient pratiquement nul ! Combien surtout de nourrissons alimentés d'une façon prolongée à la farine lactée préparée à l'eau, au babeurre, aux laits écrémés et desséchés ! Si ces restrictions ou ces substitutions, qui sont autant de façons de diminuer la quantité de facteur A apporté par l'alimentation, ne sont ni assez complètes et prolongées pour déclancher un

syndrome d'avitaminose A typique, ne sont-elles pas capables de causer cependant quelques dommages à l'organisme ?

Notre but dans ce travail a été d'abord, à l'aide de recherches bibliographiques, et en comparant les données cliniques et les données expérimentales, de définir le syndrome d'avitaminose A humaine et de discuter la valeur pathognomonique de chacun des signes qui concourent à sa constitution ; ensuite, à l'aide de la technique expérimentale, de dépister les toutes premières manifestations de la maladie qui, sans doute, dans bien des cas, se fixe au stade de début, au stade de précaréence suivant l'expression du Professeur MOURIQUAND.

Constamment dans ce travail, clinique et laboratoire se sont intriqués, complétés, réciproquement soutenus et c'est en cela que cette thèse reste fidèle à l'enseignement du Professeur MOURIQUAND.

Nous savons tous que la technique expérimentale maniée avec rigueur est un des plus puissants instruments de recherche dont dispose le biologiste. Grâce à elle, avec une sûreté mathématique, certaines conditions étant très exactement remplies, tel phénomène, toujours le même, se produit immanquablement. Cependant, ce serait faire preuve d'une méconnaissance complète de la science médicale que de supposer que l'expérimentation à elle seule est capable d'éclairer en entier un problème quelconque de pathologie. Elle apporte des cadres, des schémas indispensables. Les résultats auxquels elle aboutit sont exacts en

valeur absolue, souvent inexacts en valeur relative. Aucun d'entre eux ne peut être pratiquement utilisé en médecine avant d'avoir été confronté avec les observations cliniques.

Dans la première partie de cette thèse nous mettrons en évidence le syndrome d'avitaminose A humaine, superposable au syndrome d'avitaminose A expérimentale et nous montrerons comment le problème que soulève la xérophtalmie humaine déborde le cadre de la xérophtalmie expérimentale de la même façon, pour ainsi dire, que le problème du rachitisme humain déborde celui du rachitisme provoqué chez l'animal.

La seconde partie est consacrée à l'exposé des recherches que nous avons poursuivies sur le rat pour nous éclairer sur la symptomatologie fruste de la xérophtalmie et pour essayer de préciser la nature de cette affection oculaire.

L'originalité de notre travail réside essentiellement dans l'emploi du microscope cornéen et de l'éclairage en fente de Gùllstrand pour la découverte chez le rat des premières lésions cornéennes par carence en facteur A.

Nos observations apportent des faits nouveaux quant au mécanisme de la xérophtalmie expérimentale, et aussi des suggestions relatives au dépistage chez le nourrisson des états de précarence A.

Une étude clinique biomicroscopique systématique de la cornée des nourrissons hypotrophiques demanderait à compléter nos résultats pour leur donner une réelle valeur pratique.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

LE FACTEUR OU VITAMINE A

Avant de décrire le syndrome clinique attribué à l'avitaminose A chez l'homme, il est indispensable de présenter au lecteur le facteur ou vitamine A.

Ce premier chapitre a uniquement pour but de montrer en raccourci les grandes étapes expérimentales qui ont conduit à sa découverte et les propriétés physico-chimiques et biologiques qui le définissent.

1. Notions historiques

1897. — EIJKMANN montre que le Béri-béri est dû à l'emploi exclusif du riz décortiqué ou poli.

1912. — FUNK essaie d'isoler le principe actif antibériberique contenu dans les cuticules de céréales et crée le terme de « vitamine ».

Première notion de substance minimale indispensable.

1912. — HOPKINS publie des expériences mettant en évidence l'existence d'un « indéterminé alimentaire ». Il affirme qu'« aucun animal ne peut vivre avec un mélange composé de matières protéiques pures, de matières grasses et d'hydrates de carbone et que, même si les substances minérales nécessaires sont présentes, l'animal ne peut pas se développer ».

1913. — MAC COLLUM et DAVIS, d'une part, OSBORNE et MENDEL, d'autre part, entreprennent d'éclaircir la notion d'« indéterminé alimentaire ». Ils montrent que tous les lipides n'ont pas la même valeur alimentaire, certains possédant une substance ou une propriété qui les rend *nécessaires*. Ils dénomment cette substance ou cette propriété le *facteur liposoluble A*. Le manque de ce facteur produit chez l'animal :

1^o Un arrêt de la croissance et des troubles oculaires : xérophtalmie.

2^o Dans certaines conditions : du rachitisme.

1919. — MELLANBY affirme à tort que la carence en facteur liposoluble A est la cause du rachitisme. — Discussions sans nombre. — Confusion.

1920. — Les premiers, PAPPENHEIMER, HESS et MC CANN différencient le *facteur A de croissance antixérophtalmique* du *facteur antirachitique*.

Ils reproduisent les mêmes lésions de rachitisme chez les jeunes rats, que le régime rachitigène *contienne ou ne contienne pas* le facteur de croissance antixérophtalmique A.

1922. — MAC COLLUM, SIMMONDS, BECKER et SHIPPLEY (*Hop. Hosp. Bull.*, t. 32, p. 229) démontrent la non identité du facteur A et du facteur antirachitique.

L'huile de foie de morue, chauffée à 100° en présence d'un excès d'oxygène, perd ses propriétés antixérophtalmiques et conserve son pouvoir antirachitique; elle est encore capable de préserver contre le rachitisme de jeunes rats soumis à un régime rachitigène.

1923. — LESNÉ et VAGLIANO (*Académie des Sciences*, 15 octobre 1923) insistant sur la différenciation des deux facteurs, démontrent que le facteur antirachitique agit exclusivement par *ingestion* tandis que le *facteur A* est aussi actif par *ingestion*, par *injection parentérale*, et par *injection sous-cutanée*.

Ainsi n'est-ce qu'en 1923 que la notion de facteur ou vitamine A a été mise en évidence; malgré les innombrables travaux entrepris depuis cette époque, elle n'a pas été très notablement précisée. *Le facteur A* reste quant à sa nature non identifié; il faut se contenter, pour l'instant, de le définir par ses propriétés biologiques et physicochimiques.

2. Sources du facteur A

Ce n'est que l'expérimentation sur l'animal qui a permis d'établir « *grosso modo* » la répartition du facteur A dans la nature.

D'une façon générale, il faut retenir:

Que la vitamine A est abondante dans les parties vertes des végétaux, sans toutefois qu'il existe un parallélisme entre fonction chlorophyllienne et teneur en facteur A.

Que l'abondance du facteur A dans les tissus animaux est fonction, d'une part, de l'alimentation, d'autre part, de la quantité de tissu adipeux que présente l'animal. Le foie, véritable organe de réserve, contiendrait 200 à 400 fois plus de vitamine A que le poumon, le rein et les muscles (VOGT, 1929).

Pratiquement, il faut savoir que le *beurre*, *toutes les huiles de poisson* et spécialement l'*huiles de foie de morue*, le *foie*, le *jaune d'œuf*, l'*épinard* et la *carotte* sont des sources très importantes de facteur A.

Le *lait non écrémé* est également riche en facteur A, mais sa teneur varie avec le régime de l'animal et, par suite, avec les saisons.

Le lait centrifugé (totalement écrémé) et le babeurre n'en contiennent pas, non plus que toutes les graisses végétales (huile d'olive, végétaline) et le saindoux pur.

FREDERICA a montré le pouvoir inactivant de certaines graisses chauffées (saindoux maintenu à 102 ou 105° pendant 24 heures en couche mince) à l'égard d'autres graisses riches en vitamines A (beurre).

Le tableau suivant montrera en outre ce qu'il faut penser des substances ci-dessus mentionnées en ce qui concerne leur teneur en vitamines B

(antibériberique), en vitamines C (antiscorbutique) et en facteur D (antirachitique).

C'est un point important pour juger en pratique si un régime est mono ou pluricarencé.

	FACTEUR A	FACTEUR B	FACTEUR C	FACTEUR D
Huiles de poissons. .	Activité forte	Activité nulle	?	Activité forte
Huile de foie de morue	Activité forte	Activité nulle	Activité nulle	Activité forte
Foie.	Activité forte	Activité moyenne	?	?
Beurre	Activité forte	?	?	Activité faible
Citron.	Activité moyenne	Activité moyenne	Activité forte	?
Épinard	Activité forte	Activité moyenne	Activité faible	Activité nulle
Carottes.	{ Activ.forte (semences) Activ. moy. (racine)	Activité moyenne ou faible	Activité faible	?

3. Propriétés physicochimiques

Comme le disent très justement M^{me} RANDOIN et H. SIMONNET, l'étude des propriétés physico-chimiques « est limitée à la connaissance des agents physiques et chimiques qui détruisent ou ne détruisent pas les propriétés biologiques reconnues au facteur A »

Nous ne retiendrons que les faits dominants :

La vitamine A est détruite par *oxydation*. Les effets de l'oxydation sont d'autant plus intenses que la température est plus élevée.

L'action de la chaleur à l'abri de l'air est sensiblement nulle jusqu'à 120°.

Le vieillissement à l'abri relatif de l'air n'a qu'une très faible action.

Le facteur A est détruit pas la réduction.

Il n'est pas détruit par la saponification si les phénomènes d'oxydation sont écartés.

L'eau ne dissout pas le facteur A, mais il est soluble dans les graisses (facteur liposoluble).

Le facteur A des *tissus animaux* peut être extrait directement par les solvants ordinaires des lipides (Mc COLLUM, DAVIS, OSBORNE et MENDEL).

Le facteur A des *tissus végétaux* n'est pas entraîné par ces substances.

L'alcool à 95° ou l'alcool absolu entraîne à froid et à chaud le facteur A des tissus animaux et des tissus végétaux. C'est lui qui est habituellement employé pour extraire le facteur A des substances entrant dans la composition des régimes carencés en facteur A.

« Les tentatives de localisation du facteur A dans les produits de fractionnement des lipides ont montré qu'il se trouvait dans l'insaponifiable ». (MAC COLLUM et DAVIS; STEENBOCK et BOUTWELL; STEENBOCK, JONES et HART; STEENBOCK et BUELL cités par M^{me} RANDOIN et H. SIMONNET).

De nombreuses tentatives de concentration ont été réalisées, en particulier par TAKAHASHI (bio-stérine) et DRUMMOND qui est l'auteur ayant poussé le plus loin la concentration. Le facteur A serait, d'après ces travaux, un composé ternaire ne contenant ni azote, ni phosphore, probablement un alcool non saturé de poids moléculaire élevé.

4. *Propriétés biologiques du facteur A*

Avant d'énumérer et de décrire toutes les propriétés biologiques reconnues actuellement au facteur A, nous tenons à souligner, pour ceux qui ne se sont jamais occupés directement des avitaminoses, la difficulté de l'expérimentation en pareille matière.

Pour établir rigoureusement les propriétés biologiques du facteur A, et de lui seul, il est nécessaire de réaliser chez l'animal un syndrome d'avitaminose A *pure*, autrement dit, il faut que, seule, la carence du régime en facteur A soit responsable de la maladie provoquée chez l'animal. Ceci implique :

1° Que l'animal reçoive un régime caloriquement suffisant (pour empêcher l'inanition et la sous-alimentation).

2° Que ce régime contienne en proportion convenable toutes les substances minimales reconnues indispensables (pour éviter les pluricarences).

3° Et qu'il soit totalement privé de facteur A (cette dernière condition n'étant obtenue que dans la mesure où le facteur A est actuellement défini).

De telles conditions n'ont pas toujours été réalisées. Beaucoup d'auteurs se sont contentés de régime privé de vitamine A et caloriquement suffisant, négligeant le côté déséquilibre du régime et la pluricarence de substances minimales; ils ont ainsi obtenu des syndromes d'avitaminose A in-

triqués de phénomènes aux étiologies les plus diverses.

Ceci explique pourquoi, à côté des signes reconnus par tous les auteurs et définitivement établis d'avitaminose A, il en existe d'autres, décrits par les uns, niés par les autres, qui demandent à être étudiés à nouveau.

Le régime complet, équilibré, carencé en facteur A étant supposé bien établi, l'étude des propriétés biologiques se poursuit par trois techniques convergentes :

1^o Obtention d'un syndrome d'avitaminose A par administration prolongée du régime carencé.

2^o Guérison de ce syndrome par adjonction au régime d'une quantité minime de substance riche en facteur A (huile de foie de morue, beurre, carotène).

3^o Obtention d'une croissance, d'une longévité et d'une reproduction normales de l'animal par administration du régime carencé, complété par l'addition, en quantité minime, d'une substance riche en facteur A (beurre, carotène, huile de foie de morue).

Bien que le rat blanc, animal de choix pour cette étude, réagisse à tout âge à la carence, il est préférable de s'adresser à des sujets jeunes parce que l'animal en croissance est plus sensible à la privation de facteur A et que le syndrome d'avitaminose apparaît plus vite et plus complet.

Le rat blanc d'environ trois semaines (30 grammes) étant soumis au régime carencé, on constate :

Pendant une première période variant de 20 à 60 jours, l'animal paraît normal et son poids s'accroît régulièrement.

Puis, la croissance s'arrête, le poids est stationnaire (en plateau) et la xérophtalmie se déclare.

Enfin, après être resté en équilibre pondéral durant un temps plus ou moins long (20 à 60 jours), le poids tombe assez brusquement et l'animal meurt sans autres signes cliniques que la xérophtalmie.

L'anorexie, la diarrhée, de même que certaines manifestations infectieuses telles que la broncho-pneumonie sont inconstantes.

L'addition de facteur A (une goutte d'huile de foie de morue, une goutte de carotène) même dans les cas où la xérophtalmie est à un stade très avancé et où la mort de l'animal semble devoir être proche, détermine une reprise de croissance et une guérison de la xérophtalmie.

Ainsi, ce qui caractérise le mieux, biologiquement, le facteur A, c'est l'apparition chez l'animal qui en est privé :

d'un arrêt de croissance chez le sujet jeune ;
de xérophtalmie.

Nous allons analyser ces deux signes cardinaux en même temps que d'autres symptômes (sensibilité à l'infection, altérations sanguines, osseuses, cutanées) attribuées également à cette carence et dont nous discuterons la valeur.

1^o *L'arrêt de croissance.* L'arrêt de croissance est

un phénomène constant au cours de l'avitaminose A. Il porte à la fois sur le poids et sur la taille et réalise une véritable dystrophie.

SIMONNET a consacré sa thèse de Doctorat ès sciences (Paris, 1925) à l'étude des troubles de croissance par carence en facteur A et a établi dans quelle proportion les différents organes étaient frappés.

L'existence de ces troubles montre le rôle *indispensable* du facteur A dans le développement normal de l'être en croissance; nous ne perdrons jamais de vue dans ce travail cette notion d'une carence frappant tout l'organisme.

Mais ce phénomène si important serait, à lui tout seul, insuffisant pour donner à l'avitaminose A une individualité clinique, car il s'observe au cours de toutes les autres carences alimentaires (vitamines; substances minérales, acides aminés) et dans certains états pathologiques endocriniens.

2° *Les troubles oculaires: xérophtalmie, héméralopie.*

Xérophtalmie: Associée aux troubles de croissance chez le jeune animal ou isolée chez l'adulte, la *xérophtalmie* est la manifestation vraiment pathognomonique de l'avitaminose A expérimentale.

Elle apparaît quand le poids de l'animal est stationnaire ou en déclin et frappe rarement les deux yeux simultanément.

Elle se traduit d'abord par une diminution de la fente palpébrale (appelée à tort microphthalmie) et

par une augmentation des sécrétions plus ou moins épaisses qui adhèrent aux paupières sous forme de croûtelles brunâtres.

Puis l'occlusion des paupières s'accroît de plus en plus et l'on peut voir au niveau du globe oculaire lui-même une atteinte conjonctivale et cornéenne.

a) La cornée aisément visible est mate, sèche, infiltrée, opacifiée d'une façon plus ou moins régulière. A un stade plus avancé, elle présente des ulcérations torpides souvent compliquées de prolapsus de l'iris. Quelquefois, à cette période, les sécrétions deviennent purulentes et l'on assiste à une véritable fonte purulente de l'œil (panophtalmie); mais cette évolution n'est pas la plus fréquente, la réaction inflammatoire reste minime, l'affection cornéenne conserve jusqu'à la fin son remarquable caractère de *torpidité* qui justifie pleinement sa désignation de *kératomalacie* (ramollissement de la cornée).

b) La conjonctive, seulement visible chez le rat en retournant les paupières, est sèche et grasseuse. Il s'agit d'un véritable xérosis épithélial sans tache de Bitot (nous aurons plus loin l'occasion d'insister sur ces taches à propos du xérosis conjonctival humain).

L'adjonction au régime de vitamines A sous forme quelconque (huile de foie de morue, foie, beurre, etc.) détermine non seulement le relèvement de l'état général et la reprise de croissance, mais encore la guérison des lésions oculaires.

Si cette adjonction est précoce il y a une restitution *ad integrum* de l'œil.

Si elle est plus tardive, la guérison ne se fait qu'au prix de cicatrices cornéennes indélébiles ou de staphylôme.

Jamais la xérophtalmie ne se produit chez des animaux recevant un régime complet.

SIMMUNDS, BECKER et MAC COLLUM ont prétendu avoir obtenu une ophtalmie comparable à la xérophtalmie avec un régime contenant caséïne, amidon, beurre, levure de bière et « salt mixture 20 ». Ils appelèrent cette ophtalmie, qui n'était en rapport ni avec une carence A ni avec une autre carence (B, C, D), une ophtalmie d'origine saline. Elle présentait la propriété de ne pas apparaître si l'on remplaçait dans le mélange salin le sulfate ferreux par un sel ferrique tel que le citrate ferrique, ou si l'on ajoutait au régime de l'huile de blé.

Plus tard, il fut démontré que l'ophtalmie ne se produisait pas si le sulfate ferreux entrant dans la ration était donné séparément. Les sels ferreux étant de bons catalyseurs d'oxydation, il faut leur attribuer la destruction de la vitamine A du régime. Ainsi se trouve démontré que cette ophtalmie saline n'est pas autre chose qu'une xérophtalmie par carence en facteur A.

Aucun germe spécifique de la xérophtalmie n'a été découvert. Aucun microbe isolé à la surface des ulcérations n'a jamais infecté l'œil d'animaux normaux, ni d'animaux carencés en facteur B ou en

facteur A chez qui la cornée pouvait être supposée plus vulnérable à certaines infections.

Cependant il est possible d'atténuer la xérophtalmie, sans d'ailleurs empêcher la mort de l'animal, par un traitement local externe de l'œil (BULLEY, FUNK et Mc COLLUM).

De nombreuses études histologiques pratiquées à la période d'état de la xérophtalmie n'ont mis en évidence que des lésions inflammatoires banales traduisant l'infection secondaire.

Nous aurons l'occasion, au cours de ce travail, de revenir sur les recherches histologiques de MORI, JUDKIN et LAMBERT qui se sont attachés à dépister les altérations initiales du xérosis conjonctival et de la kératomalacie. Dès à présent, cependant, nous voulons objectivement résumer leurs constatations.

MORI, en 1922, montre qu'aux stades de début de la xérophtalmie il existe, au niveau de l'épithélium conjonctival, une kératinisation des cellules superficielles avec apparition dans les couches profondes de granulations kératohyalines; au niveau de la cornée le même processus de kératinisation de l'épithélium antérieur sans formation de granulations kératohyalines sauf dans la région limbique.

En lisant les travaux de MORI, il est difficile de savoir si ces modifications épithéliales coïncidaient ou non avec des lésions inflammatoires.

JUDKIN et LAMBERT (1923) ont repris et critiqué les travaux de MORI. Eux aussi ont décrit la kératinisation de l'épithélium conjonctival, mais coïnci-

dant toujours avec des lésions inflammatoires. Au stade de début, ils n'observent aucune lésion histologique cornéenne; plus tard, ils constatent un envahissement de la cornée par l'inflammation et attribuent à la kératomalacie une origine purement infectieuse.

Le dessèchement épithelial (xérosis) et les modifications des sécrétions (exagérées, diminuées, transformées dans leur consistance) observées au cours de la xérophtalmie ont porté MORI, JUDKIN et LAMBERT à se demander dans quelle mesure les glandes paraculaires participaient à sa genèse.

Les lésions histologiques dégénératives et inflammatoires notées à leur niveau par JUDKIN et LAMBERT semblent bien montrer que, dans ce cas, comme dans celui de la conjonctive et de la cornée, ces auteurs ont pratiqué leurs examens tardivement, à la phase d'infection secondaire.

MORI, au contraire, à la phase de début de la maladie, aurait constaté une diminution du nombre des cellules sécrétantes qui auraient perdu leur zone sécrétante, des déformations des noyaux cellulaires, un appauvrissement du cytoplasme en granulation, de larges vacuoles occupées par des graisses et la réduction des acinis qui deviennent si petits qu'on ne parvient pas à les distinguer au faible grossissement et que la glande devient une simple masse de noyaux.

La difficulté d'interprétation des altérations histologiques des épithéliums glandulaires en dehors des fortes lésions dégénératives est un fait bien

classique. Les altérations rapportées par MORI n'ont rien d'absolument caractéristique.

Héméralopie.: Mais l'étude expérimentale des manifestations oculaires de l'avitaminose A ne s'en est pas tenue là. L'association fréquente du syndrome xérophtalmique humain a un phénomène subjectif très particulier: l'héméralopie ou amblyopie crépusculaire a incité FREDERICA, HOLM et YOZO SUJITA à mettre ce symptôme en évidence chez l'animal au cours de la carence en facteur A.

Dans un premier travail, FREDERICA et HOLM constatent que la régénération du pourpre rétinien se fait plus lentement chez les rats carencés que chez les rats normalement nourris.

Puis, à l'aide d'un dispositif spécial, ils parvinrent à mettre en évidence l'héméralopie chez les rats carencés.

Leurs travaux les ont conduits à émettre les conclusions suivantes:

1° Que l'héméralopie ne se manifeste *que si les rats ont été atropinisés et exposés à une lumière intense*.

Une telle constatation est d'un haut intérêt pour expliquer le rôle de l'éblouissement dans la pathogénie de l'héméralopie.

2° Que cette héméralopie survient dès que le poids commence à diminuer et qu'elle constitue la manifestation oculaire *la plus précoce* de carence (3 semaines de régime).

3° Qu'elle disparaît après 2 ou 3 jours de régime normal.

4^o Que chez les rats témoins (normalement nourris), la mydriase atropinique avec exposition à la lumière intense ne suffit pas à déterminer l'héméralopie.

YOZO SUJITA a fait les mêmes observations à cela près que l'héméralopie apparaissait chez ses animaux carencés sans éblouissement préalable.

SUJITA a complété cette étude par des examens histologiques.

D'une façon constante, il a observé : une altération lipoidique des cellules de l'épithélium pigmenté, une augmentation du volume et du nombre des gouttelettes graisseuses physiologiquement rencontrées, la présence d'amas d'éther de cholestérine mis en évidence par les réactions appropriées.

L'ensemble de ces travaux ne laisse pas de doute sur l'existence de l'héméralopie expérimentale par avitaminose A.

3^o *Autres propriétés biologiques du facteur A.*
Les constatations assez fréquentes de phénomènes infectieux divers au cours de la carence expérimentale ont mis en question le rôle *antiinfectieux* du facteur A.

A en juger par des publications telles que celle faite par MELLANBY en 1928 (20 octobre) dans le *British Medical Journal*, le manque de facteur A dans le régime rendrait l'organisme des animaux en expérience singulièrement réceptif aux infections. A l'autopsie de 93 rats carencés, il constate :
2 rats sans infection.

72 % abcès de la base de la langue.

9 % infection pulmonaire (broncho-pneumonie).

21 % infection intestinale.

44 % infection des voies urinaires.

20 % infections sinusales.

Aucune lésion infectieuse chez les 50 rats témoins recevant de la vitamine A.

De semblables remarques avaient été faites avant lui par DRUMMOND, HESS, MAC CANN et PAPPENHEIMER, MAC COLLUM, etc.

LECOQ en 1929 confirme la fréquence du catarrhe pulmonaire et nasal et des adénopathies suppurées.

Des calculs urinaires ont été signalés. OSBORNE et MENDEL (1917) trouvent 81 cas de calculs vésicaux (allant jusqu'à 5 gr.) sur 857 autopsies de carencés. VAN LEERSUM (1927) montre que sur 886 rats, les 241 non carencés n'ont pas de calculs, et que 197 sur 645 carencés présentent des calculs (phosphate et oxalate de Ca). PERLMANN et WEBER (1928) apportent des conclusions analogues.

Ces faits sont à rapprocher de la diminution du pouvoir bactéricide du sérum et de l'activité phagocytaire trouvés par FINDLAY, MAC LEAN, SMITH et WASON.

Les résultats de nos expériences sont en opposition avec les constatations de ces auteurs. Chez 26 rats carencés dont nous avons personnellement pratiqué l'autopsie, il n'existait ni lésions infectieuses, ni calculs urinaires.

La carence en facteur A a-t-elle une action sur l'évolution des infections expérimentales ? Le facteur A lui-même est-il un agent antiinfectieux ? Autant de questions d'un réel intérêt que les travaux entrepris n'ont pas résolues.

Nous n'avons trouvé, à propos du rôle de la carence sur l'évolution des infections expérimentales, que le travail de GLOQUE et PANE (1922) (les rats inoculés au bacille de Koch meurent avant les témoins et avant qu'aucune lésion tuberculeuse se soit déclarée, les uns et les autres étant au même régime carencé en facteur A) ; et celui de TEIICHI HIRAISHI (1928) qui montre comment les porcs carencés en facteur A sont artificiellement infectables avec l'ascaris aussi bien humain que porcin, alors qu'avec un régime non carencé, les porcs sont non infectables par ces mêmes ascaris.

De telles recherches mériteraient d'être reprises et apporteraient des éléments nouveaux à la connaissance du « terrain » dans les maladies infectieuses et dans la tuberculose en particulier.

PFANNENSTIEL et SCHARLAU, à propos de la tuberculose pulmonaire expérimentale et de l'infection à staphylocoque de la peau du lapin, ont montré les bons effets *inconstants* de l'huile de foie de morue .

Tandis que MELLANBY et GREEN (*British Medical Journal*, 1^{er} juin 1929) accordent à la vitamine A un rôle très important dans l'immunité antistreptococcique, BURTON et BALMAIN (*The Lancet*, 17 mai 1930) déclarent que leurs expérien-

ces ne permettent pas de conclure que la vitamine A augmente cette immunité. Des expériences pratiquées au laboratoire de pharmacologie de Bucarest auraient montré l'action défavorable de l'huile de foie de morue sur l'évolution de la tuberculose du lapin inoculé avec une culture de bacilles bovins.

Une fois de plus nous répétons que les travaux ne sont ni assez nombreux ni assez systématiques pour que le rôle antiinfectieux de la vitamine A ne soit plus discuté actuellement.

Troubles du pelage et troubles cutanés. On a signalé au cours de la carence expérimentale en facteur A des altérations de la peau et du pelage, mal définies, et consistant surtout en un dessèchement de la peau et des poils qui deviennent cassants. Ces faits sont inconstants, peu étudiés. Nos expériences personnelles nous ont montré qu'un régime complet équilibré, carencé en facteur A, ne détermine que des modifications peu marquées du pelage: poils secs et ternes. Les manifestations alopéciques n'ont été observées par nous que lorsque le régime était à la fois privé de facteur A et de cellulose; la carence totale en graisses ne semble pas en cause.

Troubles en rapport avec les glandes endocrines.

La carence en facteur A entraîne chez la femelle un trouble ovarien qui consiste, d'une part, dans la persistance de la formule cytologique de la sécrétion vaginale correspondant à la maturation du follicule de de Graaf; d'autre part, en l'appar-

rition de cellules kératinisées et en la disparition des leucocytes produite aussi bien chez la femelle normale que chez la femelle castrée par l'injection de liquide folliculaire ou d'extrait de liquide folliculaire (EVANS et BISHOP).

Du côté des testicules, l'histologie révèle : réduction du diamètre des tubes séminifères, disparition des éléments de la lignée séminale, accumulation de matières grasses colorables par l'acide osmique vraisemblablement dans les cellules de Sertoli.

Hématologie. CRAMER, DREW et MOTTRAM (1922, *Pr. Roy. Soc.*, b. 93, 449-467) prétendent que le signe le plus précoce et le plus constant de la carence A consiste dans la *thrombopénie* (diminution du nombre des plaquettes sanguines) qui survient *peu de temps après le ralentissement de la croissance*. Le nombre des plaquettes qui, chez le rat normal, oscille entre 600.000 et 1.000.000, tombe alors à 300.000. La xérophtalmie éclate toujours après la chute des plaquettes. La thrombopénie disparaît aussitôt que le facteur A est introduit à nouveau dans le régime.

KÆSSLER, MAURER et LONGHLIN (1926) ont montré que la régénération sanguine est impossible sans vitamine A et qu'il existe une relation bien définie entre la déficience chronique en facteur A et certaines anémies.

Le système osseux présente des troubles qui consistent surtout dans un arrêt de l'ostéogénèse et en ostéoporose. Au cours de nos expériences, nous avons constaté l'ostéoporose d'une façon inconstante.

En résumé, le manque de facteur A dans un régime par ailleurs complet et équilibré détermine chez l'animal un syndrome complexe, très particulier, dont le signe le plus original et vraiment *pathognomonique* est la *xérophtalmie*.

En effet, cette affection oculaire ne peut être provoquée, expérimentalement, que par un régime carencé en facteur A. Elle n'existe ni dans les autres syndromes de carence, ni dans les états d' inanition, ni dans les états cachectiques.

Elle guérit par introduction de vitamine A dans le régime (sous forme de beurre frais, huile de foie de morue, carotène, etc.) sans qu'il soit besoin d'un traitement local.

Le traitement local, exclusif, améliore les symptômes de la xérophtalmie, mais n'empêche pas la mort de l'animal.

La nature de cette xérophtalmie et son mécanisme sont encore très obscurs.

Son évolution *torpide* et l'absence de germes virulents spécifiques autorise à rejeter l'hypothèse d'une ophtalmie infectieuse.

Les lésions, conjonctivale et cornéenne, sont comparables à celles de la lagophtalmie (mais dans la xérophtalmie, l'inocclusion palpébrale ne peut pas être incriminée dans le déclenchement de la maladie) ou mieux encore à celles de la kératite neuroparalytique.

Les nouvelles recherches sur l'héméralopie mettent en question le rôle du foie et plus particulièrement le rôle des éléments biliaires dans la patho-

génie des troubles oculaires par avitaminose A.

Toutes les probabilités restent pour une dystrophie oculaire (secondairement et banalement infectée), reflet de la dystrophie générale. Notre étude expérimentale a essayé d'apporter sur ce point de nouveaux arguments, aussi reprendrons-nous la discussion de la pathogénie et de la réelle spécificité de la xérophtalmie à la fin du compte rendu de nos expériences.

CHAPITRE II

LE SYNDROME CLINIQUE ATTRIBUÉ A LA CARENCE EN FACTEUR A

Depuis les temps les plus reculés, l'héméralopie (souvent considérée comme un signe du scorbut) a été reconnue comme dépendante de mauvaises conditions alimentaires et efficacement traitée par le foie et les huiles de poissons. Par contre, il semble bien que c'est MACKENZIE, le premier (1857), qui a rapporté la xérophtalmie ou plutôt la kératomalacie humaine à un trouble de la nutrition générale. Sans insister ici davantage sur les très nombreuses observations de xérophtalmie faites dans la seconde moitié du siècle dernier, nous mentionnerons seulement les grandes étapes qui ont amené la clinique à faire de la xérophtalmie et de l'héméralopie, les symptômes d'une maladie par carence alimentaire.

MORI, en 1896, ayant eu l'occasion d'observer au Japon plus de 4.000 cas d'une maladie nommée le *hikan*, caractérisée par amaigrissement, troubles digestifs (boulimie, diarrhée), *héméralopie*,

xérophtalmie, sécheresse de la peau et des cheveux, l'attribua très exactement *au manque de certaines graisses dans le régime*, en montrant l'efficacité de l'huile de foie de morue par voie buccale ou sous-cutanée sur les troubles oculaires, alors qu'huile de sésame et huile d'olive restent inactives.

Cette opinion de MORI, fondée sur l'observation clinique, précédait de dix-sept ans la mise en évidence expérimentale du facteur liposoluble A (MAC COLLUM et DAVIS, OSBORNE et MENDEL, 1913).

Plus tard, en 1919, au Danemark, BLOCH publia une série de cas de xérophtalmie survenus dans une collectivité d'enfants dans des conditions presque expérimentales; ils constituent une des meilleures démonstrations de l'existence d'une xérophtalmie humaine résultant, comme la xérophtalmie provoquée chez l'animal, d'un manque de facteur A dans le régime :

Dans une collectivité quatre-vingt-six enfants sont répartis en 2 divisions, A et B, suivant leur âge.

Dans la division A: nouveaux-nés jusqu'à un an et enfants débiles. Nourriture à base de lait complet et de bouillies.

Dans la division B: 33 enfants sains de plus d'un an répartis eux-mêmes en 2 groupes, B¹ et B², vivants d'une façon indépendante et dirigés par une infirmière différente.

La nourriture des groupes B¹ et B² est généralement riche et variée aussi bien en hiver qu'au printemps et en été. Elle comprend:

Le matin: bouillie d'avoine aux zwiebachs ou bien soupe de bière avec un peu de *lait complet*.

A midi: une soupe au babeurre (Bùtermilch-suppe) ou une bouillie d'avoine, ou une soupe de fruits avec, de temps en temps, une soupe à la viande et aux grains d'orge; des poissons cuits, des farces de viande, des bouillies de pommes de terre.

L'après-midi: du cacao et des tartines de graisse végétale.

Le soir: une bouillie et encore des tartines de graisse végétale.

Ainsi, les enfants des groupes B¹ et B² ne recevaient du *lait complet* qu'avec la *soupe de bière du matin*. Le cacao et les bouillies étaient toujours préparées avec du *lait à demi écrémé*; tous les aliments étaient assaisonnés à la margarine végétale et ni beurre, ni lait complet, ni crème n'étaient jamais employés pour faire la cuisine.

Or, dans le courant de l'hiver et du printemps 1917, tandis que l'infirmière dirigeant le groupe B² donnait de préférence aux enfants, le matin, de la soupe de bière additionnée de *lait complet*, l'infirmière du groupe B¹ jugea préférable de ne servir, le matin, que de la bouillie d'avoine et des zwiebachs.

C'est ainsi que les enfants du groupe B¹ reçurent d'une façon prolongée un régime manifestement carencé en facteur A puisque le lait complet du matin, seule source pour eux de vitamine A, leur était supprimé.

Le premier symptôme qui attira l'attention fut

l'arrêt de croissance pondérale de 10 *enfants du groupe B¹* tandis que 5 enfants seulement du groupe B² se développaient mal et que tous ceux de la division A grossissaient normalement.

Puis, au mois de mai, apparurent chez 8 sur 10 des enfants du groupe B¹, qui n'avaient pas pris de poids pendant l'hiver, des signes nets de *xérosis conjonctival*. Aucun cas de xérosis ne se déclara ni dans la division A ni dans le groupe B².

Le lait complet fut substitué au lait écrémé dans toutes les préparations culinaires et aucun autre cas n'apparut désormais dans cette collectivité d'enfants.

A la suite de cette pseudo-épidémie et de nombreux autres cas sporadiques observés à la même époque, BLOCH écrivit : « qu'un manque prolongé de substances lipoides spéciales (facteur liposoluble de MAC COLLUM) détermine chez l'enfant un *arrêt de croissance* qui se transforme en dystrophie : « *dystrophie alipogenetica* ». Cette maladie s'accompagne « d'une grande sensibilité aux infections ; il existe le plus souvent du *xérosis conjonctival* ayant tendance à se transformer en *kératomalacie* et de l'*héméralopie* ».

Ainsi le syndrome clinique attribué à la carence en facteur A présente dans des cas rares, mais certains, une similitude parfaite avec le syndrome d'avitaminose A expérimentale.

La maladie s'installe insidieusement et ne se manifeste d'abord que par un arrêt de croissance pondérale.

Puis surviennent les signes oculaires.

Comme chez l'animal, l'*Héméralopie* est le plus précoce, puis apparaît le *Xérosis épithélial de la conjonctive* et enfin la *Kératomalacie* (ces deux derniers signes n'étant que les manifestations conjonctivales et cornéennes de la *Xérophthalmie*).

L'atteinte de l'état général n'a rien de caractéristique. Le plus souvent, elle se poursuit parallèlement à l'évolution des signes oculaires.

Au début: appétit capricieux, troubles digestifs, arrêt du développement physique et psychique.

Plus tard: troubles digestifs (inappétence ou boulimie), diarrhée.

Musculature molle, peau sèche (MORI, ELLIOT), cheveux secs et cassants.

Diminution du taux de l'hémoglobine à 60 % au Sahli sans diminution des globules rouges (STEPHENSON, BLOCH).

Infections surajoutées (broncho-pneumonie, coryza, stomatite, infection urinaire, adénites suppurées).

Amaigrissement.

La maladie survient à l'occasion du manque de certaines graisses dans le régime (lait, beurre, œufs).

Livrée à elle-même, elle a une issue fatale.

Un changement de régime (addition de lait, beurre, foie, huile de foie de morue) arrête immédiatement l'évolution de la maladie générale et de la maladie oculaire et en quelques jours assure la guérison.

Pour la clarté de l'exposition nous n'avons envisagé, jusqu'à présent, que les cas parfaitement superposables aux cas expérimentaux où les signes oculaires caractéristiques (Héméralopie, Xérosis conjonctival, Kératomalacie) joints aux antécédents diététiques ne laissent place à aucun doute, quant à leur nature. Mais de tels faits sont rares et ce que l'on rencontre le plus souvent en clinique ce sont des cas, dans des conditions diététiques plus ou moins bien définies, on observe :

Ou l'association de 2 seulement de ces signes oculaires, ou bien un seul de ces signes, la maladie se présentant comme une héméralopie aiguë essentielle, un xérosis épithélial de la conjonctive, ou une kératomalacie.

A priori, il n'est pas impossible que de tels cas monosymptomatiques ne soient que des formes cliniques du même syndrome. L'héméralopie solitaire peut être le début d'un état de carence qui, par la suite, n'évolue plus. Le xérosis aussi, chez le jeune enfant, puisque l'héméralopie ne se traduit par aucun test objectif et il peut en être de même pour la kératomalacie, chez le jeune enfant, si le xérosis discret a passé inaperçu.

Quelle valeur séméïologique faut-il donc accorder à chacun de ces signes oculaires ? C'est ce que nous allons essayer d'éclaircir par l'étude clinique de chacun d'eux.

A. L'HÉMÉRALOPIE OU AMBLYOPIE CRÉPUSCULAIRE

1. *Historique*

L'Héméralopie est un phénomène subjectif qui consiste dans une cécité survenant dans la demi-obscurité chez des individus dont la vision est absolument normale en plein jour. On le désigne indifféremment sous le nom de *cécité nocturne*, *d'hespéranopie* (« Je ne vois pas le soir », TERSON, 1919) ou *d'amblyopie crépusculaire*.

Ce signe est relativement commun en ophtalmologie.

1^o Quelquefois il se présente comme une tare *congénitale héréditaire* accompagnée ou non de lésions du fond d'œil (Maladie de Oguchi, Maladie de Truc-Nettleship-Capion.)

2^o Souvent il est le témoin de la très classique *rétinite pigmentaire*.

3^o Dans des cas plus rares, il est symptomatique de lésions du nerf optique ou bien survient au cours de syndromes hémianopiques préganglionnaires.

4^o Dans d'autres cas enfin, il apparaît inopinément, ne s'accompagne d'aucune lésion du fond d'œil, du cristallin ou de la cornée, c'est l'*héméralopie aiguë essentielle*.

Nous ne nous occuperons que de cette dernière forme qui seule paraît en rapport avec de mauvaises conditions alimentaires.

De toute antiquité, on a connu l'amblyopie crépusculaire. Les anciens auteurs avaient remarqué sa fréquence, son allure *épidémique*, son association avec le scorbut au moment des guerres, des famines et au cours des croisières lointaines (équipage de l'« Alceste »). Certains déjà la croyaient liée à une mauvaise alimentation et connaissaient l'admirable efficacité de l'ingestion de foie dans son traitement. Hippocrate recommande l'ingestion de foie cru de bœuf (*de la vision*, § 7), Dioscoride et Galien, le foie cuit de chèvre.

Il est fait mention de cette maladie dans les plus anciens papyrus égyptiens et de tout temps et dans tous les pays, médecins et historiens ont rapporté des cas sans nombre de cette maladie.

Les pathogénies les plus diverses furent invoquées :

Les uns, avec ZIMMERMANN (1884), VENNEMANN (1891), ADAMÜCK (1893), WALTER (269 cas, 1893), VEITH (1894) lui attribuent une origine miasmatique du fait de sa fréquente association avec le paludisme.

D'autres avec CHARISTONOW en font un spasme de l'accommodation résultant de troubles circulatoires.

SELITSKY (1886), POUZENKO et MAKLAKOFF avouent leur ignorance en parlant de névrose vasomotrice.

RAMPOLDI (1884), NEUSSER (1887), LOMBROSO observent l'héméralopie au cours de la *Pellagre*.

DE BONO, GAROFOLO, SCHWABE, PANAS, BATYREW attribuent l'héméralopie aiguë à une intoxication par la quinine. Ces faits sont en rapport avec la théorie de l'origine miasmatique de l'héméralopie.

Pour NETTER (1870) et DUMAS, l'éblouissement solaire serait seul en cause et le séjour prolongé dans la chambre noire constituerait le meilleur traitement.

Mais beaucoup plus importantes sont les observations mettant en relief l'*origine hépatique de l'héméralopie*. Aussi bien dans les auteurs anciens que modernes on trouve rapportés de nombreux cas d'héméralopie coexistant avec l'ictère, la cirrhose du foie, le cancer du foie, qui furent le point de départ de très intéressantes recherches histologiques et chimiques.

Parmi les publications les plus importantes sur cette question, il convient de citer celles de PARINAUD, BAAS (1894), HORY (1895), PURTCHER (1900), VOLLBRECHT, KOYANAGI, BIRNBACHER, NAROG (1928), TRANTAS.

Certains ont prétendu que l'état de grossesse prédisposait à l'héméralopie. Il semble bien, en effet, que dans les pays où l'héméralopie aiguë est endémique ou épidémique (Autriche 1918-1923), les femmes enceintes sont plus souvent atteintes que les autres.

En 1885-86, KUBLI, au cours d'une épidémie

d'héméralopie, rapporte que sur 19 femmes héméralopes, 6 sont enceintes. MORI en Mandchourie, en 1922, cite des faits analogues. KLAFTEN, en 1921, constate 10 cas d'héméralopie au cours de la grossesse. BIRNBACHER et KLAFTEN en 1922, 8 cas; en 1923, 10 cas.

Certains avec SNELL et LECŒUVRE (Thèse, Paris, 1896) sans proposer de nouvelle explication, n'admettent pas l'origine alimentaire de cette maladie, sous prétexte que les enfants de l'orphelinat de don Bosco à Lille où sévit en 1895 une épidémie d'héméralopie recevaient trois repas à la viande chaque semaine.

Cependant, l'opinion la plus répandue est que cette maladie dérive, comme le scorbut, de *conditions alimentaires défectueuses*.

Quelques auteurs frappés de la coexistence de l'héméralopie et du scorbut font de l'héméralopie un symptôme de cette affection. (VAUCEL, HOME, MICHEL (chez 27 héméralopes, 11 gingivites et 2 scorbuts francs), BELAWSKY (sur 100 scorbutiques: 23 héméralopies et 52 xérosis de la conjonctive), DORDOFF, CLESS, SCHWARTZ, KRIENDEL, BEST, HIFT, FEIG, etc.).

Beaucoup d'autres, et en particulier les *médecins russes* qui observaient des épidémies d'héméralopie chaque fois que revenait l'époque du grand carême russe apportèrent des notions de plus en plus précises sur l'étiologie alimentaire de cette affection. (BLESSIG (1866), SAWELIEW (1892), VOSKRESENSKI (1894).

En 1889 KRASKOW signale 38 cas d'héméralopie dans un bataillon dont la portion de graisse avait été supprimée.

En 1890 UTHOFF publie l'observation d'un végétarien convaincu devenu héméralope qui guérit par introduction dans son régime de lait et d'œufs.

Toutefois, jamais cette maladie n'a été plus minutieusement étudiée et plus rigoureusement rattachée à une carence alimentaire que pendant la guerre 1914-1918.

En dehors des cas sporadiques (dont un certain nombre d'ailleurs n'étaient que simulation), nous citerons l'épidémie observée par Weckers (1914-15) chez les soldats belges après les combats de l'Yser ; les 700 cas de NECHITSCH (1915) dans l'armée serbe ; les 330 cas de BIRNBACHER à Vienne de 1919 à 1924.

TRICOIRE (1920) rapporte également 320 cas d'héméralopie survenus dans une collectivité alimentée pendant quelques mois uniquement avec des légumes secs (riz décortiqué, haricots, lentilles), du lard salé, du pain blanc, des pâtes alimentaires. L'examen du fond d'œil fut toujours négatif. La guérison de tous les cas fut obtenue après ingestion de 50 à 75 grammes d'huile de foie de morue. Une amélioration apportée au régime sous forme de viande, légumes verts (choux, carottes), sucre, café, vin, thé, enraya complètement le développement de l'épidémie et aucun nouveau cas ne fut jamais constaté.

Plus récemment MERZ WEIGANDT (1923) a ob-

servé 84 cas d'héméralopie avec xérosis conjonctival chez des individus de l'Egerland travaillant dans des mines et soumis à de mauvaises conditions alimentaires. PILLAT et ARNOLD (1929) rapportent 209 cas d'héméralopie avec xérosis conjonctival associés dans 30 % des cas avec la kératomalacie qu'ils mettent aussi sur le compte d'une carence alimentaire en facteur A.

2. *Étude clinique.*

Il s'agit le plus souvent de grands enfants ou d'adultes dont l'état général est satisfaisant et qui racontent d'une façon très précise que depuis quelques temps, alors que dans la journée leur vision est parfaitement normale, ils éprouvent une difficulté chaque jour plus grande à distinguer les objets dans la demi obscurité, à tel point qu'ils en arrivent à se comporter comme de véritables aveugles dans les endroits mal éclairés.

L'examen ophtalmologique ne révèle *aucune modification du fond d'œil* et permet de constater:

Une diminution de l'adaptation à l'obscurité et de la sensibilité au bleu;

Une diminution de la sensibilité au rouge à la fois avec le spectre et le verre rouge (HESS);

Un rétrécissement du champ visuel pour le vert et le rouge, le champ pour le rouge étant toujours le plus altéré (STEPHENSON).

Il n'y a donc que des symptômes subjectifs. Ceci

explique la difficulté qu'il y aura dans certains cas à dépister la simulation.

Deux appareils récemment établis, l'un par BEYNE et WORMS, l'autre par HAAS, permettent de mesurer l'héméralopie avec exactitude.

Il est fréquent de trouver associé à l'héméralopie aiguë (dite essentielle), des lésions de xérose conjonctivale avec *tache de Bitot*.

Cette association d'héméralopie et de xérose conjonctivale porte le nom de *syndrome de Bitot*.

L'état général n'est, habituellement, pas touché durant toute l'évolution de la maladie. ELLIOT fait cependant mention de bronchite, diarrhée, dysenterie, coexistant avec l'héméralopie, mais il s'agit de cas observés en Orient.

La diminution du taux de l'hémoglobine (STEPHENSON) paraît être un phénomène assez constant.

La durée de la maladie est variable. Elle peut ne se manifester qu'un seul soir ou durer pendant plusieurs semaines. BIRNBACHER rapporte que certains enfants sont demeurés héméralopes pendant plusieurs années, la maladie évoluant eu printemps et en été et disparaissant en automne et en hiver.

Maints auteurs ont d'ailleurs noté la fréquence de récidives (KUBLI, HESS, BONDI, WELTER LECTZENKO). BIRNBACHER signale que 30 % des héméralopes examinés avaient déjà présenté auparavant des troubles semblables. D'après lui, les récidives s'observeraient surtout chez les jeunes.

3. *Traitement.*

L'héméralopie est une maladie qui peut guérir spontanément d'un jour à l'autre, aussi ne nous attarderons-nous pas à citer tous les médicaments qu'on a prétendu avoir employés avec succès dans son traitement.

Nous signalerons simplement le traitement par le foie et celui par l'huile de foie de morue qui paraissent avoir guéri les cas les plus rebelles.

L'huile de foie de morue est l'agent le plus habituellement employé. D'après NOCHITSCH (1918), elle guérit l'héméralopie en 3 à 12 semaines. Selon REMLINGER en 15 ou 20 jours.

NIDA (1927) cite la guérison en 6 jours d'un syndrome de Bitot (héméralopie et xérosis) chez un enfant de 10 ans avec l'huile de foie de morue). En général les résultats sont bons, mais moins sûrs et moins rapides qu'avec l'*hépatothérapie*.

Cette méthode était connue dès la plus haute antiquité.

CELSE (*De re medica*, chapitre VI, livre VI) écrit: « Les personnes qui distinguent passablement les objets dans le jour, mais qui ne peuvent rien voir pendant la nuit doivent faire rôtir un foie de bouc ou de chèvre et se faire des onctions sur les yeux avec le jus qui coule pendant la cuisson et manger ensuite le foie lui-même ».

En 1736, M. D'ENTRECOLLE, dans les « lettres

édifiantes et curieuses écrites des Missions étrangères » (lettre datée de Pékin, 8 novembre), signale également le traitement par les fumigations avec du foie de mouton.

Elle fut préconisée par les médecins russes, tomba longtemps en discrédit et retrouve actuellement de fervents défenseurs parmi lesquels M. TRANTAS d'Athènes.

La guérison de l'héméralopie par le foie peut se produire dans les cas légers en 24 heures, le plus souvent elle a lieu en 2 à 7 jours (TRANTAS).

Le traitement par le foie paraît avoir raison des cas ayant résisté à l'huile de foie de morue.

4. Conclusion

Les faits que nous venons d'énoncer méritent les observations suivantes :

L'héméralopie aiguë essentielle est une affection ophtalmologique bien individualisée qui se manifeste sous forme épidémique (au cours des guerres, des famines, des expéditions, dans les prisons, les orphelinats, les camps de prisonniers), sous forme endémique dans les pays pauvres (Russie, Chine) et souvent aussi sous forme sporadique.

L'étude des pseudo-épidémies d'héméralopie montre avec évidence que les mauvaises conditions alimentaires (manque de lait, beurre, œufs, légumes frais) sont responsables de ce trouble. Le personnel dirigeant les collectivités atteintes (officiers,

directeurs d'orphelinats, gardiens de prison) placés dans de meilleures conditions de régime sont toujours épargnés. (Une boutade célèbre dit que « l'héméralopie comme le scorbut s'arrête devant le galon »). L'épidémie est enrayée aussitôt que le régime est amélioré. Les individus atteints sont guéris par l'ingestion de lait, d'huile de foie de morue ou de foie. Seuls sont touchés ceux qui sont soumis aux mêmes conditions alimentaires défectueuses.

L'efficacité aussi grande de l'huile de foie de morue et du foie dans la forme sporadique que dans la forme épidémique fait penser que l'héméralopie aiguë sporadique relève dans tous les cas des mêmes causes que l'héméralopie aiguë épidémique.

Cependant la *carence alimentaire* ne peut pas toujours être incriminée dans l'étiologie des cas sporadiques d'héméralopie. Souvent le régime est normal et l'*hépatisme*, la *grossesse*, les *maladies infectieuses* paraissent bien davantage entrer en jeu dans l'apparition de ces cas. Nous reviendrons sur ces faits pour les discuter au chapitre des carences de nutrition.

L'étude du xérosis conjonctival et de la kératomalacie (que nous allons aborder maintenant) très souvent associés à l'héméralopie aiguë essentielle, nous permettra d'ailleurs de mieux apprécier sa valeur en tant que signe clinique d'avitaminose A.

B. LA XÉROPTHALMIE EN CLINIQUE

Xérosis épithélial de la conjonctive et Kératomalacie

L'expression de Xérophtalmie, dérivée du mot grec ξηρος = sec, désigne, chez l'animal, un ensemble d'altérations oculaires complexes dont l'élément le plus caractéristique est l'état de *sécheresse de l'épithélium* recouvrant la partie antérieure du globe oculaire et la face interne des paupières.

Ce terme général englobe des faits cliniquement très différents. Il n'est que rarement employé dans la littérature médicale où on lui préfère les expressions plus précises de *Xérosis épithélial de la conjonctive* et de *Xérosis cornéen* avec *Kératomalacie* qui traduisent les localisations différentes de la maladie sur l'épithélium conjonctival. On connaît la disposition topographique de cet épithélium, prolongement modifié de l'épithélium cutané; il recouvre la face interne des paupières (conjonctive palpébrale), la face antérieure du globe oculaire (conjonctive bulbaire). Au niveau de la face antérieure de la cornée on le désigne plus volontiers sous le nom d'épithélium antérieur de la cornée.

Il est aisé de concevoir que l'atteinte de la conjonctive se manifestera cliniquement d'une façon très différente suivant le siège des lésions dans l'épithélium de revêtement des paupières et de la

selérotique ou dans l'épithélium antérieur de la cornée.

Tandis que le xérosis épithélial de la conjonctive se présentera comme une affection discrète ne compromettant pas la vision, passant souvent inaperçue, le xérosis cornéen, au contraire, de par sa situation en avant de la cornée, organe transparent, différencié et fragile, entraînera des troubles visuels graves, avec ramollissement et destruction de la cornée sous-jacente (kératomalacie).

Très souvent, xérosis conjonctival et kératomalacie se présentent simultanément, accompagnés ou non d'héméralopie. Dans quelques cas, l'atteinte conjonctivale paraît isolée, dans d'autres, chez le nourrisson surtout, le xérosis passant inaperçu, la kératomalacie semble primitive. Aussi allons-nous décrire séparément ces deux manifestations oculaires qui ne sont sans doute qu'une seule et même maladie.

I. Le Xérosis épithélial de la conjonctive

1. Notions historiques

Dès 1860, DE HUBENET (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 26 septembre) a signalé une *sécheresse particulière de la conjonctive* (d'où se détachent de petites écailles qui ne sont autre chose que des cellules épithéliales atteintes de dégénéres-

cence graisseuse) chez les héméralopes soumis à de mauvaises conditions alimentaires.

VILLEMIN (cité par LECŒUVRE, thèse 1896) aurait à la même époque (1860) fait des observations analogues au cours d'une épidémie d'héméralopie du 10^{me} de ligne à Strasbourg, en signalant aussi la participation cornéenne dans quelques cas.

Mais c'est à BITOT (1863) que revient réellement le mérite d'avoir mis en évidence le xérosis conjonctival (au cours de l'héméralopie aiguë essentielle) et d'en avoir précisé la nature et la séméiologie.

2. *Etude clinique*

Le xérosis épithélial de la conjonctive a été observé à tous les âges dans les deux sexes et principalement au *printemps*. BLOCH (1919) a établi des courbes montrant d'une façon frappante le maximum de la maladie au Danemark de 1912 à 1919 dans les mois de mars, avril et *mai*.

Nombreux sont les cas où le xérosis conjonctival associé à l'héméralopie réalise le *syndrome décrit par Bitot*.

Fréquentes aussi sont les observations où le xérosis conjonctival est décrit à propos de la kératomalacie du nourrisson.

Mais il n'est pas exceptionnel non plus que le xérosis conjonctival se présente comme une maladie oculaire primitive et isolée. BLOCH en a publié quelques observations. BLEGVAD (1924) cite 148 cas

de xérosis épithélial de la conjonctive sans association d'héméralopie ou de kératomalacie dont 133 cas chez l'enfant et 15 cas chez l'adulte.

L'apparition du xérosis conjonctival peut être précédée, chez l'enfant, d'un fléchissement net de l'état général (arrêt de l'accroissement pondéral), mais, dans bien des cas, aucun symptôme général n'annonce la maladie.

Chez l'adulte et chez les grands enfants, comme nous l'avons déjà signalé, il fait suite, très souvent, à une héméralopie aiguë essentielle.

D'après BLOCH, chez les nourrissons et les jeunes enfants, la maladie dans ses débuts fait beaucoup penser à une *simple conjonctivite* : les deux yeux simultanément frappés rougissent, présentent des sécrétions abondantes et il existe parfois un certain degré de photophobie.

Mais, en général, la xérose conjonctivale s'installe insidieusement. Progressivement, dans toute son étendue, la conjonctive bulbaire perd « son humidité, sa mollesse, son éclat, elle devient terne, parcheminée et se laisse facilement plisser » (BITOT). Ces lésions s'étendent aussi à la conjonctive palpébrale.

Puis elles s'accroissent et se localisent dans la portion de la conjonctive bulbaire, exposée pendant la veille au contact de l'air, généralement en dehors de la cornée pour former une tache dite *tache de Bitot*. La première description en a été donnée par cet auteur en 1863 dans un article

paru dans la *Gazette Hebdomadaire* et intitulé : « Sur une lésion conjonctivale non encore décrite, coïncidant avec l'héméralopie ». Cette étude était fondée sur l'examen de 29 cas survenus à l'Hospice des Enfants trouvés de Bordeaux.

La tache de Bitot est une lésion nacrée, argentée, comparable à une plaque d'écume blanche à demi figée. Sa forme générale est triangulaire à sommet externe, à base interne coïncidant avec la périphérie de la cornée. Quelquefois la tache est circulaire ou linéaire.

Elle paraît constituée de particules agglomérées ; sa surface est ponctuée, chagrinée ou bien ridée et ondulée. Cet aspect peut être modifié par une pression du doigt exercée à travers les paupières. Le bord de l'ongle promené à plusieurs reprises sur les plaques en enlève quelques particules. Cependant ni le grattage, ni le frottement ne peuvent les faire disparaître.

« Ces taches sont inhérentes au tissu sur lequel elles sont étalées ; elles sont composées de couches qui ne sont rien d'autre que l'épithélium ».

L'examen microscopique a dissipé toute espèce de doute sur ce point. Les taches ne sont qu'une production « squameuse spéciale de l'épithélium conjonctival ».

En effet la partie superficielle des taches, extraite par raclage, montre des cellules pavimenteuses, desquamées de l'épithélium et quelques microbes agglomérés dans la sécrétion des glandes de Meibomius.

Les examens histologiques pratiqués par LEBER auraient montré une kératinisation de la couche superficielle de l'épithélium conjonctival avec formation de granulations kératohyalines dans la couche profonde, lésions analogues à celles décrites par MORI dans le xérosis conjonctival du rat soumis à un régime carencé en facteur A.

Abandonné à son évolution naturelle le xérosis conjonctival peut persister des semaines et des mois sans qu'aucune complication cornéenne n'apparaisse. On a même signalé des cas où la maladie a semblé régresser spontanément.

Toutefois, chez le jeune enfant en particulier, l'extension de la maladie à la cornée est l'éventualité la plus fréquente.

Le traitement local du xérosis conjonctival par des applications antiseptiques reste inefficace. (BLOCH).

L'occlusion prolongée des yeux au moyen d'un bandage n'améliore pas l'état de xérose (LEBER cité par PANAS).

Par contre, la simple introduction de lait complet dans le régime, de même que l'ingestion de foie ou d'huile de foie de morue, amène en quelques jours la guérison du xérosis conjonctival et un relèvement de la santé générale.

Cet état sec, particulier de la conjonctive, que constitue le xérosis épithélial est à opposer à l'état xérotique de la conjonctive qui s'observe à la suite des altérations profondes des membranes oculaires (lésions cicatricielles profondes du trachôme par

exemple) et que l'on désigne souvent sous le terme de xérosis parenchymateux.

La différenciation de ces deux xéroses de la conjonctive est, en principe, aisée et nous n'en faisons mention ici qu'afin de ne laisser aucune ambiguïté dans l'expression de xérosis épithélial de la conjonctive.

II. Xérosis cornéen et Kératomalacie

1. Définition

L'envahissement de l'épithélium antérieur de la cornée par le processus de xérose détermine le xérosis cornéen qui, très souvent, s'accompagne ou plutôt se complique de *kératomalacie*.

Le terme de *kératomalacie* dans son sens étymologique veut dire ramollissement de la cornée; il sert à désigner une affection cornéenne évoluant en trois phases: infiltration, ulcération et perforation, dont la caractéristique essentielle est la *torpidité*.

Ce serait restreindre d'une façon tout à fait injustifiée le sens de ce mot que de lui conserver la définition de l'Encyclopédie d'Ophtalmologie (tome V, p. 355): « Ulcération térébrante survenant chez un enfant athrepsique, le plus souvent syphilitique héréditaire. Ici (comme dans la kératite neuroparalytique), la réaction conjonctivale est modérée, *mais* la sensibilité cornéenne et conjonctivale est conservée ».

L'analyse des observations de kératomalacie rapportées dans la littérature médicale montre que cette affection oculaire frappe aussi bien l'adulte que l'enfant, que l'athrepsie et l'hérédosyphilis n'ont été incriminées dans son apparition que d'une façon très inconstante et qu'enfin, la sensibilité conjonctivale et cornéenne a paru dans certains cas manifestement abolie.

2. Historique

Il semble bien que c'est MAC KENZIE le premier (1857) qui a mis en évidence ce type clinique particulier de maladie de la cornée. Cet auteur l'aurait déjà considéré comme traduisant un trouble de la nutrition générale.

En 1866, DE GRAEFE différencie nettement la kératomalacie et signale son apparition chez les enfants atteints de diarrhée et de broncho-pneumonie.

La même année, GAMA LOBO décrit l'*ophtalmie brésilienne*, trait pour trait comparable à la kératomalacie, et note son apparition chez des individus soumis à des conditions alimentaires défec-tueuses.

En 1866 encore, BLESSIG à Petrograd observe pendant le *carême russe* de nombreux cas d'héméralopie compliqués de xérosis conjonctival et de kératomalacie.

Plus tard (1883), DE GOUVEA cite des cas de

kératomalacie chez les enfants nègres de Rio de Janeiro (dont la nourriture se réduisait à des haricots, du saindoux, de la farine de maïs cuite à l'eau et de l'angu) et les rapporte à des conditions alimentaires défectueuses, et THALBERG, pendant le carême russe, chez des enfants nourris au sein dont la mère reçoit un régime insuffisant (pain de riz, pommes de terre, potage, choux, mushrooms, oignons).

En 1887, KUBLI à Petrograd et WEEKS à New-York font des constatations identiques.

LEBER (1883), DE SAINT-GERMAIN et VALUDE (1887), BERGER (1894), KOUN (1903) disent que la kératomalacie est une conséquence de l'athrepsie. Dans la thèse de KOUN il n'est pas une fois fait mention des conditions diététiques dans lesquelles se trouvaient ces enfants.

SPICER (1892), FUCHS (1897), EVANS (1898) notent l'importance de l'alimentation dans l'étiologie de la kératomalacie.

En 1896, comme nous l'avons déjà mentionné, MORI observe au cours du hikan japonais trois manifestations oculaires (héméralopie, xérosis et kératomalacie) isolées ou associées, curables par l'huile de foie de morue et dont l'apparition lui paraît directement en rapport avec le manque de graisse dans le régime.

BAER (1901) publie le cas d'un enfant nourri exclusivement aux gruaux d'orge et dont la kératomalacie est guérie par une alimentation au lait de vache.

JENSEN (1903) observe également 9 cas de kératomalacie survenus à la suite de l'emploi d'un régime exclusivement constitué de céréales.

SCHIELE en Russie (1907), FLEMMING à Breslau (28 cas), STEPHENSON à Londres (31 cas), BLOCH au Danemark (1919), WRIGHT (1922) dans l'Inde du Sud, ELEWAUT (1926), NAROG (1928), MOURIQUAND (1929) et bien d'autres, montrent aussi les rapports qui existent entre la kératomalacie et le manque de facteur A dans le régime.

PELTSOHN, STEPHENSON, SILEX, WICHERKIEWICZ, ZIRM et DERKAC ont noté la fréquence de la kératomalacie chez les nourrissons *hérédosyphilitiques*.

D'autres, dont nous aurons l'occasion de citer plus loin les noms, signalèrent aussi des cas de kératomalacie au cours ou au décours de *maladies infectieuses* telles que variole, rougeole, scarlatine, fièvre typhoïde, dysenterie, choléra, fièvre puerpérale, broncho-pneumonie.

D'autres enfin avec BAAS, THOMPSON, HORY, ELSCHING, PURTSCHER, GRÆNOW, SPASSKY rapportèrent des cas de kératomalacie au cours de l'*ictère*.

3. Etude clinique de la kératomalacie

Tandis que l'héméralopie et le xérosis sont plus particulièrement observés chez les grands enfants et chez les adultes, la kératomalacie est surtout une maladie du *jeune enfant*.

En *Europe* on ne la rencontre guère que de 1 mois à 1 an (BLEGVAD).

SAEMISCH dit que la première année est la plus exposée; GILLE signale que sur 92 enfants atteints de kératomalacie qu'il a examinés

65 avaient de 1 à 6 mois;

14 avaient de 6 à 12 mois;

et 7 étaient âgés de plus d'un an.

En *Amérique* et au *Japon* la kératomalacie frappe aussi les grands enfants d'une façon qui n'est pas exceptionnelle.

Nous insistons sur le fait, méconnu en France, et que nous n'avons trouvé cité dans aucun traité récent d'ophtalmologie que la *kératomalacie peut aussi se voir chez l'adulte*.

HILDRETH (1870) en a publié un cas chez une femme de 52 ans.

EWMEIJEW (1896) en cite aussi un chez l'adulte; il avait fait suite à un syndrome de Bitot (héméralopie et xérosis conjonctival).

SAMTE (1917) en rapporte une observation chez une femme édentée qui ne se nourrissait que de soupe de bière et de café et qui fut guérie par l'huile de foie de morue. KLEIFELD en constate aussi un cas pendant la guerre chez une personne de 30 ans.

BLEGVAD (1924) en a observé 19 cas chez des individus de 17 à 70 ans, dont 13 qui apparurent sous forme pseudoépidémique dans un asile d'aliénés en 1917, et 5 qui survinrent en 1920 dans les mêmes conditions.

Comme l'héméralopie et le xérosis conjonctival, la kératomalacie semble beaucoup plus fréquente au *printemps* que dans les autres saisons.

BLEGVAD rapporte que le maximum des cas de xérosis et kératomalacie qu'il a observés ont éclaté au printemps et en hiver.

GRALKA et BLOCH, en mars, avril et surtout *mai*.

SCHTSCHEPOTIEW, LETZENKO, CHARISTONOW, WALTER, HIPPEL et GROSSMANN, ISHIHARA, KOLSKY, BONDI, MERZ WEIGANDT ont également montré la très nette prédominance de l'héméralopie au printemps. KUBLIS insiste même sur la fréquence de l'héméralopie au moment des grands jeûnes russes qui précèdent Pâques, alors qu'au moment des jeûnes de juin, août et décembre, les cas d'héméralopie sont presque rares.

BLOCH, BLEGVAD, GRALKA expliquent le maximum printanier du xérosis et de la kératomalacie chez les jeunes enfants, par la diminution de la teneur du lait de vache en facteur A en hiver (les vaches ne recevant en cette saison qu'une alimentation sèche et conservée), et aussi par l'augmentation des dépenses organiques que nécessiterait une poussée maximum de croissance, évoluant, d'après MALLING-HANSEN, CAMERER et SMID MONNARD, de mars à août, et durant laquelle les enfants grandiraient 2 fois et demie plus que dans la phase dite de croissance minimum (août à décembre).

Mais si de telles raisons peuvent, à la rigueur, donner une explication plausible du rôle du prin-

temps dans l'apparition de la maladie chez l'enfant, être en croissance, et dont l'alimentation est surtout à base de lait, elles sont insuffisantes à rendre compte de ce rôle du printemps dans le déclenchement de l'héméralopie, du xérosis ou de la kératomalacie chez l'adulte.

Il reste inexpliqué. Nous ne pensons pas d'ailleurs qu'il faille lui donner l'importance que certains auteurs ont voulu lui attribuer.

Nous insistons sur le fait que la kératomalacie (pas plus que l'héméralopie ou le xérosis) n'est pas une affection *exclusivement printanière*, mais seulement une maladie à prédominance printanière.

Comme l'héméralopie et le xérosis conjonctival, la kératomalacie peut sévir d'une façon *pseudo-épidémique*: BLESSIG (Russie), MORI (Japon), BLEGVAD (épidémies de kératomalacie dans un asile d'aliénés au Danemark). Les plus nombreux cas signalés sont cependant sporadiques.

Chez l'adulte et chez le grand enfant, elle succède en général à l'héméralopie ou au xérosis conjonctival.

Chez le nourisson, au contraire, elle se présente souvent comme une affection oculaire *primitive*. Elle frappe avec prédilection les prématurés, les hypotrophiques et ceux présentant du catarrhe des voies respiratoires.

Un certain fléchissement de l'état général précède dans tous les cas l'apparition des symptômes cornéens. Le plus souvent, ce n'est qu'un simple amaigrissement. Quelquefois, il existe des troubles

digestifs (anorexie, boulimie (MORI), diarrhée), ou bien un abaissement du taux de l'hémoglobine, ou encore une remarquable sécheresse de la peau et des cheveux.

A s'en tenir exclusivement à l'examen clinique, la kératomalacie se déclare brusquement et évolue très rapidement. Les deux yeux ne sont pas forcément atteints simultanément. Les lésions cornéennes passent par trois phases successives :

1^o *Phase d'infiltration*. La cornée s'opacifie progressivement et prend une coloration blanc-jaunâtre ; on ne distingue plus l'iris et la pupille. Sa surface est sèche.

2^o *Phase d'ulcération*. Rapidement l'infiltration s'ulcère suivant le grand axe transversal de la cornée. A ce stade, pas plus qu'au précédent, il n'existe de photophobie, de larmolement, de douleur, d'œdème palpébral, d'injection périkératique.

3^o Enfin la cornée *se perfore*, l'iris fait prolapsus, le cristallin apparaît quelquefois dans la plaie. La destruction de l'œil est complète.

Ce qui domine la scène, c'est l'absence vraiment extraordinaire de douleur et de réaction inflammatoire, c'est, en un mot, la *torpidité* de l'affection tout à fait identique à celle d'une kératite neuro-paralytique.

Certains ont affirmé conservée la sensibilité cornéenne au cours de la kératomalacie, d'autres abolie. Comme nous le dirons plus loin, l'état de la sensibilité ne saurait trancher la question de

l'identité ou de la non identité de ces deux processus.

L'évolution de la kératomalacie se fait en quelques jours, quelquefois même en quelques heures (ELEWALT). Si une thérapeutique n'est pas instituée en toute hâte, la mort survient avec ou sans phénomènes infectieux surajoutés.

D'après BLEGVAD, le nombre de jours compris entre la date d'apparition de la kératomalacie et la date de la mort serait moindre chez les grands enfants que chez les nourrissons. (Il explique cela par le fait que la vulnérabilité de la cornée diminue à mesure que l'âge augmente).

Mais la mortalité serait inversement proportionnelle à l'âge.

Autrefois, chez le nourrisson, le pronostic était fatal: 100 % de mort dans les anciennes statistiques.

Depuis l'institution du traitement par l'huile de foie de morue, ce taux est tombé à 50 %.

Le pronostic oculaire dépend de la précocité du traitement. Hâtivement prescrit, il amène la restitution ad integrum de l'œil, anatomiquement et fonctionnellement. Dans les cas plus avancés, la cornée ne se guérit qu'au prix d'un leucôme: amblyopie. Mais si la cornée est détruite, il y a formation d'un staphylome et amaurose complète. Dans les cas de panophtalmie, on en est réduit à pratiquer l'énucléation du globe oculaire. BLOCH considère que la xérophtalmie est la cause principale de cécité au Danemark.

BLEGVAD donne la statistique suivante des séquelles oculaires chez 298 enfants ayant survécu :

27 % d'aveugles.

24 % d'amblyopie bilatérale.

35 % de diminution de l'acuité visuelle d'un œil.

14 % de retour ad integrum.

4. *Traitement*

Tous les traitements locaux par les antiseptiques se sont montrés incapables de guérir la kératomalacie.

Lait, huile de foie de morue et foie paraissent être, par ordre de valeur ascendante, les trois substances dont l'ingestion détermine le plus sûrement la guérison de la kératomalacie.

Les bons effets du lait complet furent les plus anciennement reconnus (DE GOUVEA; UHTHOFF, BAER).

L'emploi de l'huile de foie de morue semble plus récent. Elle agit aussi bien par voie buccale que par voie sous-cutanée; il semble, d'ailleurs, que toutes les huiles de poisson se montreraient aussi efficaces dans le traitement de la maladie.

Le foie, dont l'action serait plus intense que celle de l'huile de foie de morue, paraît être employé depuis peu de temps. TRANTAS (Athènes) en fait un emploi systématique dans le traitement de la kératomalacie et lui attribue une activité plus grande qu'à l'huile de foie de morue.

ELEWAUT (1926) rapporte que KLEIFELD de Bruxelles a eu recours avec succès dans le traitement de la kératomalacie aux injections sous-conjonctivales d'extrait testiculaire; ce qui ne doit guère nous étonner, dit cet auteur, car tout le système glandulaire est très riche en vitamines.

JESUS GONZALES (1928) auraient obtenu de bons résultats par l'adrénaline administrée à raison d'une goutte par heure.

A l'encontre de BLOCH qui aurait tenté deux fois sans succès de traiter la kératomalacie par les rayons ultra-violets, FUCHS (1927) aurait obtenu par ce procédé une guérison (sur 2 cas traités) chez un enfant de 6 semaines.

Après cette description clinique de la kératomalacie, nous tenons à en souligner la ressemblance avec la kératomalacie expérimentale par carence en facteur A.

Même allure clinique, torpide, rapide.

Même évolution spontanée de la maladie vers la mort chez les jeunes.

Même efficacité locale (oculaire) et générale de l'ingestion de substances riches en facteur A (lait, huile de foie de morue, foie).

Même inefficacité des traitements locaux externes.

Dans un très grand nombre de cas, en effet, cette kératomalacie semble en rapport direct avec une carence du régime en facteur A. Mais nombreux aussi ceux où, associée ou non au xérosis et à

l'héméralopie, elle survient sans qu'aucune carence alimentaire puisse être incriminée: *kératomalacie des maladies infectieuses, kératomalacie des hépatiques*.

Nous verrons au chapitre des carences de nutrition ce que nous devons penser de ces faits et si l'étiologie unique de la kératomalacie n'est pas en réalité soutenable.

CHAPITRE III

ETUDE DES CIRCONSTANCES D'APPARITION DE L'HÉMÉRALOPIE AIGUE, DU XÉROSIS CONJONCTIVAL ET DE LA KÉRATOMALACIE.

Au cours de l'étude de l'héméralopie, du xérosis conjonctival et de la kératomalacie, nous avons, à plusieurs reprises, souligné le fait que ces symptômes oculaires apparaissaient :

tantôt dans des circonstances où le régime pouvait être incriminé de façon évidente ;

tantôt dans des circonstances où aucune erreur diététique ne les justifiait.

Nous allons reprendre ici l'analyse de ces circonstances étiologiques communes à l'héméralopie, au xérosis et à la kératomalacie et nous essayerons de montrer jusqu'à quel point, à l'heure actuelle, ces signes oculaires, isolés ou associés, sont chez l'homme comme chez l'animal pathognomiques d'une carence en facteur A.

A. CIRCONSTANCES DIÉTÉTIQUES

Carence alimentaire en facteur A

La carence alimentaire en facteur A se présente en clinique sous des aspects différents qu'il faut bien connaître suivant qu'il s'agit d'enfants en bas âge ou de grands enfants et d'adultes.

I. CARENCE ALIMENTAIRE EN FACTEUR A DU NOURRISSON

1^o Nourrissons nourris au sein.

En général, l'alimentation au sein préserve le nourrisson de tous les troubles par carence ou par déséquilibre alimentaire. Le lait humain est un aliment complet et équilibré dont les éléments sont empruntés à l'organisme de la nourrice, réservoir presque inépuisable en calories, en vitamines et en substances minimales indispensables.

Cependant il convient de ne pas oublier que la composition du lait humain est sous la dépendance étroite des bonnes conditions alimentaires dans lesquelles se trouve la nourrice et aussi du bon état de sa nutrition générale. On sait qu'un nourrisson, nourri par une femme atteinte de béribéri (c'est-à-dire privée du facteur B) devient béribérique. De

même, un nourrisson allaité par une femme atteinte d'avitaminose A présentera, lui aussi, un syndrome de carence en facteur A. THALBERG (1883), MORI, SCHIELE ont bien mis en évidence ce fait.

SCHIELE raconte avoir été consulté en avril 1907, dans la période des grands jeûnes russes, par une femme atteinte d'héméralopie et dont le nourrisson présentait au niveau des deux yeux « des conjonctives sèches, plissées, recouvertes de petites écailles et des cornées ayant au centre une infiltration ronde aux contours nets, blancs jaunâtre, d'allure manifestement torpide ». N'ayant donné pour tout traitement que de l'*huile de foie de morue à la mère* (ni traitement local, ni traitement général n'a été institué chez l'enfant), SCHIELE vit rapidement guérir l'héméralopie de la mère en même temps que s'atténuait et disparaissait la xérophthalmie de l'enfant.

Ce « cas type » de SCHIELE constitue une précieuse expérience. Il incite à s'enquérir aussi bien des conditions diététiques dans lesquelles se trouve la nourrice que de celles dans lesquelles se trouve l'enfant.

2° *Nourrissons allaités artificiellement.*

Les laits de vache, de chèvre ou d'ânesse, consommés crus ou simplement bouillis ont, dans leur graisse, une teneur en vitamine A bien suffisante pour les besoins de l'enfant.

Ces laits ne deviennent capables d'engendrer la xérophthalmie qu'autant qu'ils sont privés de leur vitamine A par écrémage ou stérilisation *intense et prolongée*.

Au Danemark, pays de grande industrie laitière, où tous les produits dérivés du lait sont exportés, il n'est pas rare de voir des enfants nourris au lait écrémé à la centrifugeuse (BLOCH), c'est-à-dire ne contenant plus que 2 ou 3 grammes de graisse par litre au lieu de 33 grammes environ normalement. Un tel lait a un pouvoir calorique fortement abaissé (400 au lieu de 750 calories) et une teneur en facteur A diminuée en proportion de la graisse. L'abus de l'emploi du lait centrifugé au Danemark explique parfaitement la fréquence de la xérophthalmie de l'enfant dans ce pays.

En France, c'est en général le *babeurre* qui est responsable des accidents de xérophthalmie du nourrisson.

Le Professeur MOURIQUAND a eu l'occasion d'en observer un cas particulièrement typique, en 1928, avec les docteurs TÉZENAS DU MONTCEL et RIO-LACCI (de Saint-Etienne):

Paule F. M., née le 25 janvier 1928, à terme, normalement constituée, pesant 3 kilos à la naissance, est nourrie *au sein maternel* pendant 2 mois. Puis, le lait maternel étant mal supporté (ses 2 frères aînés avaient également présenté de l'intolérance au lait maternel), elle fut sevrée et nourrie pendant un mois au *lait de vache, écrémé*.

A l'âge de 3 mois le lait de vache n'est plus toléré : diarrhée, amaigrissement. L'enfant est mise au babeurre qu'elle supporte bien ; reprise de poids.

En août 1928, blépharo-conjonctivite des 2 yeux traitée sans résultat par les moyens usuels.

En novembre 1928, poids 6 kg. 500. On essaie de reprendre l'alimentation par le lait de vache, sans succès (fièvre, diarrhée). A la fin de novembre, la blépharo-conjonctivite augmente; l'enfant présente de l'anorexie, des vomissements, une fièvre légère (38°-38°5) et de l'amaigrissement. Les nuits sont mauvaises. On essaie de substituer au babeurre un régime avec bouillons de légumes, farines diverses, jus d'orange (aussi carencé en facteur A que le babeurre). La température retombe à la normale, mais l'amaigrissement, l'anorexie et l'agitation continuent.

En décembre 1928 des irradiations de rayons ultra-violetes faites avec beaucoup de prudence ne peuvent être continuées; à la 3^{me}, la fièvre commence à remonter. A cette époque, les Docteurs TEZENAS DU MONTCEL et RIOLACCI constatent de la kérato-conjonctivite aux deux yeux. L'enfant n'a aucun signe de rachitisme, ni de scorbut; on pose le diagnostic de xérophthalmie.

L'enfant a toujours de la fièvre, son état ne fait qu'empirer. 22 janvier, poids 5 kg. 430.

Le 2 février le Professeur MOURIQUAND est appelé en consultation. Il confirme le diagnostic de xérophthalmie et ordonne le régime suivant: « Suppression absolue du babeurre; nourrir l'enfant avec des purées de pommes additionnées d'un peu de lait, jus de viande (deux cuillerées à café), crème de riz et beurre frais », *huile de foie de morue* (4 cuillerées à café par jour).

Le régime est bien suivi. La température tombe.

13 février. L'enfant supporte bien l'huile de foie de morue. L'agitation diminue. *Les lésions oculaires régressent*. Le poids est stationnaire.

On ajoute au régime un jaune d'œuf.

23 février. Introduction dans le régime de lait concentré Nestlé. L'état de l'enfant s'améliore de jour en jour.

1^{er} avril. 7 kg. 1^{er} mai, 8 kg. 200. L'enfant est complètement guérie.

(*Société médicale des Hôpitaux de Saint-Etienne, 19 juin*

1929. Communication de MM. TEZENAS DU MONTCEL et RIOLACCI).

De ce cas qui montre nettement comment l'emploi prolongé du babeurre peut déterminer l'apparition d'un syndrome d'avitaminose A, il ne faudrait pas, cependant, conclure que tous les produits vendus sous le nom de babeurre sont de composition identique et également carencés en facteur A.

Il importe, en effet, de savoir que l'on désigne sous le nom de babeurre des produits assez différents.

a) *Le babeurre proprement dit ou babeurre pur* est à l'heure actuelle assez rarement employé. Il est obtenu en faisant fermenter un lait à peu près complètement écrémé. Sa valeur calorique est environ moitié moindre que celle du lait ordinaire, et, du fait de l'absence presque totale de graisse, il manque à peu près complètement de facteur A.

	Lait de vache ord.	Babeurre
Graisse	38 grammes	3 à 5 grammes
Caséine.	35 —	35 grammes
Lactose.	55 —	38 —
Acide lactique. . .	0 —	5 à 7 grammes
Calories.	700 calories	350 calories

b) *Le babeurre sucré* (à 3 %), autant carencé en facteur A que le précédent, a une valeur calorique un peu plus forte par l'addition de sucre. Ce ba-

beurre, comme le précédent, est généralement consommé frais (sans stérilisation); il n'est donc pas carencé en facteur C (antiscorbutique)

c) *La soupe de babeurre* (désignée couramment, mais à tort, sous le nom de « babeurre ») est le produit généralement employé sous le nom de babeurre. Elle est constituée par un mélange de babeurre pur, de sucre, de farine (riz, orge ou arrow-root) cuit pendant 25 minutes puis stérilisé à 115°.

Elle a un pouvoir calorique qui peut atteindre celui du lait ordinaire, mais elle reste un aliment aussi carencé en facteur A que les précédents et se trouve, du fait de la stérilisation, privé également de facteur C.

d) Signalons enfin qu'il existe dans le commerce des babeurres qualifiés de *babeurres gras*, qui contiennent une quantité plus ou moins grande de crème additionnée en fin de manipulation à une soupe de babeurre ordinaire. *De tels produits ne sont pas carencés en facteur A.* Ce détail est à retenir. Son ignorance pourrait être à l'origine d'erreurs d'interprétation.

Ainsi, mis à part les babeurres gras, toutes les variétés de babeurre sont carencées en facteur A. Ce sont elles qui, utilisées d'une façon trop prolongée, seront en général responsables chez l'enfant des accidents d'avitaminose A, compliqués, dans certains cas, d'inanition (babeurre pur) ou de scorbut (babeurre stérilisé).

On ne saurait assez le dire, le babeurre est un

aliment médicament dont l'usage ne doit être que temporaire.

De même que le babeurre, les *laits écrémés, condensés et desséchés* et la *farine lactée* sont aussi carencés en facteur A. Nous insistons en particulier sur la farine lactée, mélange de lait en poudre partiellement écrémé et de farines dextrinées et maltosées, dont l'emploi de plus en plus répandu dans les milieux populaires semble à l'origine de nombreux états dystrophiques. Préparée à l'eau, comme c'est souvent le cas, cet aliment superpose trois carences: manque de vitamine A (écrémage, oxydation de dextrine ou maltose), de vitamine C (stérilisation) et même, comme semble le prouver de nombreux cas de rachitisme frustes ou caractérisés chez les enfants nourris à la farine lactée, de vitamine D (antirachitique).

ELEWAUT (1926) rapporte 3 cas de kératomalacie survenue chez des nourrissons recevant: lait coupé, farine lactée, babeurre.

3° Nourrissons recevant une alimentation en dehors du lait et de ses dérivés.

Pour mémoire seulement, rappelons que farines et bouillons de légumes sont totalement carencés en facteur A. Ces aliments employés d'une façon exclusive donnent naissance à des troubles sévères qui précèdent en général le syndrome d'avitaminose A.

Les régimes sans lait (régime de Hamburger, pudding aux biscottes de Moll, etc.) créés à l'étranger pour éviter les accidents d'anaphylaxie lactée, sont complets et équilibrés au point de vue calories et vitamines.

Remarquons dès à présent qu'il est très rare d'observer chez le nourrisson un syndrome d'avitaminose A pur, c'est-à-dire dépendant uniquement d'une carence de l'alimentation en facteur A. En général, les aliments écrémés que nous avons cités sont employés à titre thérapeutique chez des enfants atteints de *troubles digestifs*. Les faits cliniques sont très complexes ; souvent s'associent plusieurs carences alimentaires (A, C et même D), le régime est insuffisant au point de vue calorique (sous-alimentation) et il s'ajoute à tout cela des troubles mal définis d'absorption et d'assimilation.

II. LA CARENCE ALIMENTAIRE DU GRAND ENFANT ET DE L'ADULTE

Les manifestations d'avitaminose A sont plus rares chez l'enfant et chez l'adulte que chez le nourrisson. On ne les rencontre que dans des conditions très particulières d'existence (famines, guerres, expéditions lointaines, jeûnes, etc.), et en général sous forme pseudo-épidémique. Toute une collectivité soumise au même régime présentant les mêmes symptômes.

Il s'agit, ou bien de régimes dont les graisses ont

été complètement exclues d'une façon prolongée (observation de 38 cas d'héméralopies dans un bataillon recevant une alimentation dont les graisses avaient été supprimées, KRASKOW, 1889); ou bien de régimes dont l'élément gras n'est représenté que par du lard, de l'huile végétale (huile d'arachide, huile d'olive) ou de végétaline; le lait, le beurre, la crème, les œufs en étant totalement proscrits.

A titre d'indication, voici 2 exemples de régimes (cités par BLEGVAD) donnés à des enfants ayant présenté de la kératomalacie:

Pain, margarine, pommes de terre, porc.

Orge, gruaux, soupe de bière (beer candle).

Des régimes végétariens ont quelquefois conduit à des accidents d'avitaminose A (KUBLI, UTHOFF, WICKERKIEWICZ, FLEMMING).

Il n'est pas jusqu'à des régimes thérapeutiques mal compris ou trop longtemps prolongés, qui, en excluant complètement les graisses, ont provoqué des accidents d'héméralopie.

G. MOURIQUAND a rapporté avec E. ROLLET un cas d'héméralopie chez un homme de 35 ans atteint de tuberculose rénale et génitale, et présentant des troubles digestifs ayant nécessité *un régime sévère* dont tous les corps gras étaient exclus (ni lait, ni beurre, ni œufs), du mois d'avril 1927 au mois d'avril 1929. Ce malade vit son héméralopie disparaître en même temps que son intolérance digestive par administration d'huile de foie de morue en globules de 2 gr., 50 et par amélioration de son alimentation.

L'insuffisance de la ration alimentaire, les carences (B et C) associées sont autant de mauvaises conditions diététiques qui s'ajoutent souvent au manque de facteur A dans le régime, pour en aggraver les effets.

Mais il semble bien qu'un des éléments diététiques les plus importants dans l'apparition des troubles par avitaminose A, c'est le *déséquilibre alimentaire*.

BLOCH et CZERNY décrivent une dystrophie par les hydrates de carbone (Mählsnährschaden) qui met en évidence combien le déséquilibre du régime au profit des hydrates de carbone est favorable à l'apparition de la xérophtalmie.

BLEGVAD partage la même opinion.

HOPKINS interprète ces faits en admettant qu'un excès d'hydrates de carbone empêche le transport du facteur liposoluble dans les lieux de réserve.

D'ailleurs cette nocivité du déséquilibre alimentaire n'est pas seulement indiquée à propos des hydrates de carbone.

MAC COLLUM (cité par le Major Robert WRIGHT, 1922) signale qu'une quantité minima de facteur A, suffisante pour que n'apparaisse pas la xérophtalmie expérimentale en régime équilibré, devient insuffisante quand la quantité de protéines du régime est trop abaissée.

B. CIRCONSTANCES NON DIÉTÉTIQUES

Carence de nutrition

L'étude de la carence alimentaire en clinique montre que l'être humain le mieux portant peut, sous l'influence d'un régime privé de facteur A, voir se développer (en un temps que WAGNER fixe à 6 mois) de l'héméralopie, du xérosis, de la kératomalacie (ces signes pouvant se présenter isolément, deux par deux ou tous trois simultanément).

Mais la carence alimentaire à elle seule est loin d'expliquer toutes les observations d'héméralopie aiguë et de xérophthalmie signalées dans la littérature médicale.

Dans certains cas le régime n'est pas assez carencé pour être responsable des accidents oculaires; dans d'autres, l'alimentation est normale. Ceci nous amène à la discussion des principaux facteurs autres que la carence alimentaire qui ont pu être incriminés dans la production de l'héméralopie, du xérosis et de la kératomalacie.

L'opinion communément admise et qui se dégage des publications les plus récentes, c'est que l'héméralopie aiguë, dite essentielle, le xérosis épithélial de la conjonctive et la kératomalacie isolés ou associés, ne représentent pas en clinique les manifestations spécifiques d'une affection bien déterminée, mais un syndrome relevant tantôt de

causes alimentaires, tantôt de causes hépatiques ou infectieuses ou de toutes autres causes.

Il n'est pas question ici de nier le rôle des troubles hépatiques et de l'infection dans l'apparition de ces signes oculaires.

Nous voulons seulement mettre en évidence la remarquable curabilité de ces troubles oculaires par le foie ou l'huile de foie de morue (injectée ou ingérée), quelle que soit la cause dont ils paraissent dépendre, et nous demander s'il ne faut pas voir dans l'efficacité de cette thérapeutique une précieuse indication concernant la pathogénie de ces troubles.

Pourquoi, en effet, admettrait-on que l'huile de foie de morue et le foie guérissent l'héméralopie, le xérosis conjonctival et le kératomalacie d'origine alimentaire par la vitamine A qu'ils apportent à l'organisme et n'admettrait-on pas qu'ils guérissent ces mêmes troubles par le même mécanisme quand ils apparaissent à l'occasion de maladies hépatiques ou d'infection ?

Cette similitude d'action n'invite-t-elle pas à penser que dans ces cas aussi, l'organisme souffre d'un manque de facteur A ?

N'aurait-on pas affaire, suivant l'expression de G. MOURIQUAND, à *des carences digestives* ou à *des carences de nutrition* (*Presse Médicale*, 7 novembre 1925) ?

C'est ce que l'examen des faits nous permettra d'entrevoir.

I. ROLE DU FOIE

Le traitement de l'héméralopie par le foie, connu de toute antiquité, semble bien indiquer que les plus anciens auteurs ont attribué à l'héméralopie une cause hépatique.

BAMBERGER, FRERICHs, WEISS, FUMAGALLI (1873), CORMILLON (1883), PARINAUD, LITTEN (1883), BAAS (1894), HORY (1895), PURTSCHER (1900), VOLLBRECHT (1903) ont publié de nombreux cas d'*héméralopie* au cours de l'ictère, de la cirrhose et du cancer du foie.

BAAS, THOMPSON, HORY, ELSCHING, PURTSCHER, GRÉNOW, SPASSKY ont, d'autre part, signalé des cas de *kératomalacie* chez des ictériques.

C'est l'ensemble de ces publications qui est à l'origine de la notion de l'*ophtalmie hépatique*.

Ayant eu l'occasion d'autopsier certains de ces malades, BAAS, HORY, PURTSCHER, par d'intéressantes recherches histologiques sur la rétine, mirent en évidence des lésions inflammatoires chroniques de la choroïde et des modifications de l'épithélium pigmenté.

En 1913, ISHIHARA trouva une diminution de la teneur du foie en lipoïdes chez les héméralopes hépatiques et il attribua aux lipoïdes du foie un rôle essentiel dans la formation du pourpre rétinien.

En 1920, KOYANAGI, dans un cas d'*héméralopie*

et *xérosis conjonctival*, pratiqua de nouveaux examens histologiques et soutint l'opinion que l'héméralopie aiguë essentielle était la conséquence d'une dégénérescence lipoïde primitive de l'épithélium pigmenté, dégénérescence du même ordre que celle observée au niveau du xérosis conjonctival.

C'est ainsi, exposé à grands traits, que la clinique a posé le problème de l'origine hépatique du syndrome héméralopie, xérosis, kératomalacie.

Que doit-on penser, à l'heure actuelle, de cette question ? Est-il démontré que les manifestations oculaires sont sous la dépendance directe d'une perturbation hépatique ? Faut-il les considérer comme anatomiquement et étiologiquement différentes de celles par carence alimentaire en facteur A ?

De nombreux travaux expérimentaux effectués à propos de l'héméralopie apportent à ce sujet d'utiles éclaircissements.

A la suite d'ALFIERI qui provoque des modifications de l'épithélium pigmentaire de la rétine et des bâtonnets par injection sous-cutanée de bile fraîche de bœuf ou de lapin,

de TORNABENE qui, par le même procédé, chez la grenouille et le crapaud, montre que la rétraction des franges pigmentaires se fait mal à l'obscurité,

de KUMAGAI qui, par ligature de l'artère hépatique, provoque un retard de déplacement du pigment rétinien,

de HAMADO qui, par injection sous-cutanée de

glycocholate de soude à la grenouille, provoque une hyperhémie et un épaissement de la choroïde suivi de destruction de la rétine,

de MAGIMA qui, par injection de glycocholate de soude dans la rétine, provoque la destruction des cônes et des bâtonnets,

YOZO SUGITA, en 1925-1926, poursuit de très remarquables recherches sur l'action de la bile et de ses constituants sur l'œil et plus particulièrement sur le sens lumineux et le pourpre rétinien. De l'ensemble de ses travaux, il ressort que :

1^o La bile, le taurocholate de soude, le glycocholate de soude et, en général, tous les sels biliaires injectés à des rats par voie sous-cutanée, déterminent l'apparition d'altérations oculaires. (La taurine, le glycocolle et la bilirubine sont sans influence sur l'œil).

2^o Les altérations oculaires ainsi produites sont identiques à celles de l'héméralopie des hépatiques.

Les animaux présentent une amblyopie crépusculaire évidente.

Les lésions histologiques reproduisent exactement celles constatées chez des héméralopes morts d'affections hépatiques (hyperhémie du tractus uvéal, cholestéatose de l'épithélium pigmenté de la rétine et destruction plus ou moins complète des couches rétinienne sous-jacentes).

3^o Le pourpre rétinien est soluble « in vitro » dans la bile. (Constatation rapportée aussi par KUHME et TRENDELEMBOURG).

Comme le fait remarquer H. LAGRANGE, dans

son rapport sur l'amblyopie crépusculaire, ces recherches expérimentales autorisent pleinement à expliquer l'héméralopie au cours de l'ictère par l'action directe des éléments qui composent la bile.

Mais nous ajoutons que cette action ne doit se produire que dans des conditions mal connues qui demanderaient à être précisées, car l'inconstance de l'héméralopie au cours de l'ictère montre bien que la cholémie ne suffit pas dans tous les cas à expliquer le syndrome qui d'ailleurs s'observe dans certaines affections hépatiques sans ictère.

Toutefois, le rôle du foie étant placé au premier plan dans le mécanisme de l'héméralopie survenant chez des hépatiques, il n'en reste pas moins :

que, cliniquement, cette héméralopie est identique à l'héméralopie par avitaminose A. C'est une héméralopie aiguë, sans lésion clinique du fond d'œil, très souvent associée aux xérosis conjonctival et dans quelques cas à la kératomalacie ;

que cette héméralopie hépatique, ainsi que le xérosis conjonctival et la kératomalacie qui l'accompagnent ont un substratum histologique identique à celui de l'héméralopie et de la xérophtalmie par carence alimentaire en facteur A ;

que le traitement de l'ophtalmie hépatique est le même que celui de l'ophtalmie par carence alimentaire en facteur A. Efficacité dans les deux cas du foie et de l'huile de foie de morue ; à cela près que, parfois, lorsqu'une maladie hépatique est en cause, cette thérapeutique, inactive par voie digestive, devient active par voie sous-cutanée.

BLEGVAD a observé un homme porteur d'un cancer des voies biliaires, atteint de xérophtalmie, chez lequel l'ingestion d'huile de foie de morue demeura sans effet sur la maladie oculaire, alors que l'injection sous-cutanée amena sa guérison. Edmund CASTEN signale également un cas d'héméralopie survenu chez un homme de 58 ans qui résista à l'administration de vitamine A par voie digestive et qui guérit à la suite d'injections parentérales d'extrait d'huile de foie de morue.

Et maintenant devons-nous conclure à l'existence d'un unique syndrome héméralopie, xérosis conjonctival, kératomalacie relevant tantôt d'une carence alimentaire en facteur A, tantôt d'un dysfonctionnement hépatique, et nous arrêter là dans l'analyse de ces faits.

Nous pensons que non.

Jusqu'à présent, dans cet exposé, nous n'avons examiné que les cas extrêmes; ceux où héméralopie, xérosis, kératomalacie survenaient manifestement par carence alimentaire en facteur A et ceux survenant au cours d'affections hépatiques caractérisées, sans qu'il existe parallèlement une carence évidente du régime.

Mais les cas ne sont pas rares (WAGNER, NAROG) où ces deux étiologies (carence alimentaire en facteur A et dysfonctionnement hépatique) se sont superposées.

Qu'observe-t-on alors ?

Qu'un état de carence fruste (précarence) devient un état de carence grave quand le dysfonc-

tionnement hépatique apparaît. NAROG cite une observation très suggestive à ce point de vue. Cet auteur a eu l'occasion d'examiner un jeune homme de 18 ans consommant, en général, une alimentation carencée en facteur A : pommes de terre, choucroute, fèves à l'huile de lin (ni viande, ni beurre, rarement du lait) et qui, ayant présenté une première atteinte d'héméralopie un an auparavant, fit à l'occasion d'un ictère une nouvelle poussée d'héméralopie très sévère avec xérosis épithélial de la conjonctive et kératomalacie compliquée de prolapsus irien sur les deux yeux.

Que le délai d'apparition de la xérose conjonctivale (qui survient au bout de 6 mois de régime carencé chez des individus normaux d'après WAGNER) est fortement diminué quand il existe des troubles hépatiques concomittants.

WAGNER rapporte, à l'appui de cette thèse, 4 cas, dont un, il est vrai, ne nous paraît pas pleinement démonstratif. L'apparition, après 4 semaines de nourriture sans graisses, de xérose conjonctivale, chez un enfant de 9 ans présentant à la fois une tumeur hépatique et des troubles endocriniens, ne met pas nettement en relief le rôle du dysfonctionnement hépatique relativement à la précocité d'apparition des signes oculaires. Les troubles endocriniens dont WAGNER ne précise pas la nature activaient peut-être le métabolisme qui, en augmentant les dépenses de l'organisme, accélérerait la carence en vitamine A. C'est un fait bien mis en évidence expérimentalement que l'extrait thyroï-

dien, associé au régime carencé, précipite l'évolution de la maladie par carence (WAGNER).

Ces remarques jointes aux observations expérimentales de GOLDBLATT et SOAMES (1923), qui ont attribué au foie un rôle d'organe de réserve de la vitamine A, accumulée normalement au prorata de la richesse de la nourriture en facteur A, de William H. WILSON, de LAQUEUR, WOLF et DINGEMAUSE, qui ont étudié les variations de la teneur en vitamine A du foie suivant les espèces animales, les saisons et les régimes, de VOGT (1929), qui a recherché la teneur du foie fœtal en vitamine A; ces remarques, disons-nous, permettent de schématiser les rapports de l'ophtalmie hépatique et de l'ophtalmie par carence alimentaire en facteur A de la façon suivante:

1^{er} Cas. Carence alimentaire en facteur A, foie normal.

1^{re} période: tolérance parfaite de la carence alimentaire; l'organisme vit sur ses réserves hépatiques de facteur A.

2^{me} période: la carence alimentaire n'est plus tolérée; apparition de l'héméralopie et de la xérophtalmie, comme si le foie avait épuisé ses réserves de facteur A.

2^{me} Cas. Carence alimentaire en facteur A et dysfonctionnement hépatique.

Même évolution que précédemment, mais accélérée; la phase de tolérance est plus courte, soit qu'en raison de l'affection hépatique le foie ait

moins de réserves de facteur A, soit qu'il les utilise moins bien.

3^{me} Cas. Le régime est sensiblement normal; le foie est malade, et survient le syndrome héméralopie, xérosis, kératomalacie.

Tout se passe comme si l'accumulation et l'utilisation de la vitamine A par le foie se *faisaient mal*, les signes oculaires guérissent alors par un régime très riche en facteur A; ou bien, comme si l'utilisation de la vitamine A par le foie n'était *plus possible*, l'ingestion massive de facteur A reste inactive et seul l'apport de facteur A, par voie sous-cutanée, guérit les signes oculaires (BLEGVAD).

II. ROLE DE L'INFECTION

« L'infection contribue ou prédispose à la xérophtalmie » (BLOCH).

Au cours ou au décours d'infections aiguës ou chroniques, sans qu'il soit fait mention d'erreurs diététiques pouvant faire penser à une carence alimentaire en facteur A, ont été signalées des lésions cornéennes et conjonctivales dont l'allure clinique particulièrement lente et torpide a justifié les appellations de xérosis conjonctival et de kératomalacie.

C'est ainsi que FISCHER, BEZOLD, BEYER et TRANTAS (1904) ont observé ces lésions oculaires après la rougeole; ARLT et VON GRAEFE après la scarlatine; VON GRAEFE après la typhoïde; HER-

BERT et FÖRSTER après la dysenterie; ADLER après la variole et d'autres après la choléra et la fièvre puerpérale.

Les manifestations cornéennes de type kératomalacique chez les nourrissons hérédosyphilitiques ont été également très fréquemment décrites (PELTSOHN, hérédosyphilis et kératomalacie, *Deutsch. Méd. Wochen.*, 1908, STEPHENSON, SILEX, WICKERKIEWICZ, ZIRM et DERKAC).

La question qui se pose en présence de tels faits est de savoir s'ils doivent ou non être écartés du cadre de la xérophtalmie par carence en facteur A. Constituent-ils un syndrome oculaire séméiologiquement identique et étiologiquement différent de celui par avitaminose A?

Le problème est à l'heure actuelle encore trop complexe et mal défini pour que l'on puisse y répondre par l'affirmative ou par la négative. Il nous paraît cependant intéressant d'en discuter les données et d'en suggérer une explication.

Si les cliniciens ont jugé à propos de désigner sous les termes de xérosis conjonctival et de kératomalacie certaines affections oculaires contemporaines ou consécutives à une maladie infectieuse, c'est qu'ils ont voulu faire sentir, par un mot, la note clinique dominante de leur évolution, la *torpidité*.

Cette torpidité écarte l'idée de banales lésions kératoconjonctivales survenant chez des infectés par contagion externe et directe de l'œil; jointe à la notion de bilatéralité des lésions, elle exclue aussi l'origine infectieuse métastatique.

Ces troubles oculaires sont séméiologiquement du même type que ceux par avitaminose A.

Mais relèvent-ils aussi d'un manque de l'organisme en facteur A ?

Il est permis d'y penser, puisque le foie et l'huile de foie de morue se sont montrés efficaces à les guérir en l'absence de tout traitement local. TRANTAS en cite l'exemple suivant très démonstratif :

Garçon de 4 ans. A eu la rougeole ; 5 jours après l'éruption, l'œil gauche commence à souffrir et 2 jours après, l'autre œil également. Photophobie, congestion modérée du globe ; la cornée gauche infiltrée partout paraît plus blanche dans ses trois quarts inférieurs ; dans un endroit, en bas, il y a une petite perforation avec prolapsus de l'iris. La sensibilité de la cornée est presque abolie. L'œil présente du xérosis conjonctival. Lésions pareilles, mais moins prononcées, du côté droit.

En somme, kératomalacie post-rubéolique comme on en voit souvent après la variole. Dans ce cas, 3 jours après l'ingestion de foie, le mal a été arrêté et 6 jours après, la cornée droite s'est éclaircie ; le xérosis a disparu plus lentement comme d'habitude. La cornée gauche a été débarrassée de son infiltration ; guérison avec un leucome adhérent très petit, qui ne gênait pas beaucoup la vue.

De tels cas sont complexes, l'organisme dans son ensemble est profondément lésé, le foie est sans doute particulièrement frappé, l'alimentation, sans être vraiment carencée, a pu être monotone et insuffisante à cause de l'anorexie et de la fièvre, mal utilisée à cause de troubles digestifs concomitants.

Ne sont-ce pas autant de facteurs capables à la fois de diminuer l'apport de la vitamine A à l'or-

ganisme par l'alimentation et d'en limiter ou empêcher l'assimilation ?

Ces faits, nous le répétons, méritent d'être mieux observés et la thérapeutique par la vitamine A, sous toutes ses formes (foie, huile de foie de morue, carotène, beurre, etc.) demande à faire de nouvelles preuves.

Il serait important de savoir si ces lésions oculaires torpides survenant au cours de maladies infectieuses ne sont pas les manifestations de la carence de l'organisme en facteur A, en relation avec un dysfonctionnement hépatique.

III. ROLE DES GLANDES ENDOCRINES

Bien que l'origine endocrinienne de la xérophthalmie ait été exceptionnellement soutenue, il nous paraît intéressant de rassembler ici les quelques rares faits précis se rapportant à cette question.

La richesse du système glandulaire en vitamine A, reconnue expérimentalement d'une part, les bons effets des injections sous-conjonctivales d'extrait testiculaire (KLEIFELD de Bruxelles) et de l'ingestion d'adrénaline d'autre part, mettent en évidence les rapports étroits du facteur A avec les glandes endocrines.

Mais beaucoup plus suggestives sont les deux expériences rapportées en 1894 par GLEY et ROCHON-DUVIGNEAUD et GLEY et TERSON.

La première concerne des opacifications cor-

néennes bilatérales, torpides, sans perte de la sensibilité, survenues à la suite de thyroïdectomies avec ablation des glandules, pratiquées chez trois chiens.

La seconde, des altérations cornéennes analogues chez un chien dépancréatisé et diabétique.

L'allure clinique de ces troubles oculaires est la même que celle d'une kératite neuroparalytique ; les auteurs repoussent cependant ce diagnostic à cause de la conservation de la sensibilité cornéenne et ils en font une forme intermédiaire à la kératite des hérédosyphilitiques de Panas et la kératomalacie.

Nous tenons à ne tirer aucune conclusion de ces faits épars que nous avons cependant jugé à propos de citer par les points de vue nouveaux qu'ils peuvent suggérer aux cliniciens et aux expérimentateurs.

CHAPITRE IV

LES ETATS DE PRÉCARENCE A

L'étude de l'avitaminose A, maladie encore plus rare en France que le scorbut, n'aurait qu'une portée pratique très restreinte si nous ne l'envisagions pas comme une introduction à l'étude de la précarence A.

Le Professeur MOURIQUAND a défini les états de précarence et a montré tout l'intérêt clinique et théorique de la connaissance des phénomènes qui précèdent l'apparition des signes de carence confirmée.

Ses observations cliniques et expérimentales sur le présorbut lui ont permis de mettre en évidence, d'une part, que le syndrome scorbutique classique, survenant au cours de régimes totalement carencés en facteur C, est précédé dans son évolution par des phénomènes discrets et souvent non diagnostiqués (signes de précarence): l'asthénie et l'anémie; d'autre part, que ces signes de préca-

rence apparaissent aussi au cours de régimes *partiellement* carencés en facteur C. Dans ce cas, ils persistent d'une façon pour ainsi dire chronique et ne font place aux signes de scorbut confirmé qu'à l'occasion d'une accentuation de la carence du régime, d'un déséquilibre alimentaire ou d'une infection.

Mais si l'état de précarence C commence à être bien défini, il n'en est pas de même de l'état de précarence A dont le problème n'a été posé pour la première fois que cette année: G. MOURIQUAND, J. ROLLET et M^{me} CHAIX, Précarence et avitaminose A, *Paris Médical*, 3 mai 1930; *Académie de Médecine*, 6 mai 1930.

L'étude clinique de l'avitaminose A apporte au sujet de la précarence A d'intéressantes suggestions.

En effet, rien ne met mieux en évidence l'existence d'états de précarence A que l'observation des pseudo-épidémies d'héméralopie avec xérosis conjonctival et kératomalacie (celles décrites au cours des grands jeûnes russes en particulier). Comme nous l'avons déjà fait remarquer, la maladie évolue alors suivant des formes cliniquement très différentes:

1^o Ou bien le syndrome d'avitaminose A complet franchit ses trois étapes classiques: héméralopie d'abord, xérosis, puis kératomalacie.

2^o Dans des cas plus nombreux, chez les adultes, il dépasse rarement le stade xérosis, souvent même il ne va pas au-delà de la phase héméralopie solitaire.

3° Chez les nourrissons enfin, le plus souvent, la maladie se présente d'emblée comme une kératomalacie évoluant d'une façon rapide et sévère.

Ainsi, chez l'adulte et chez le grand enfant, l'héméralopie aiguë, dite essentielle, est le signe le plus précoce et le plus fréquent de l'avitaminose A. Elle traduit une atteinte encore incomplète de l'organisme, elle constitue un vrai signe de précarence A.

Dans les cas où elle persiste longtemps, identique à elle-même, et sans se compliquer de xérosis ou de kératomalacie, elle semble refléter un état de carence incomplète chronique, comparable à ce que nous avons signalé plus haut à propos du scorbut.

Mais que dire de ce qui se passe chez le nourrisson incapable d'exprimer ses sensations et chez lequel aucun moyen ne permet de dépister l'héméralopie ? Faut-il admettre qu'il fait une maladie différente de celle du grand enfant et de l'adulte ? Nous ne le croyons pas.

Nous pensons que chez lui la kératomalacie qui, en général, constitue toute la maladie ne représente, comme chez l'animal, que la phase ultime d'une atteinte organique dont le début, la phase de précarence, qui a pour témoin clinique l'héméralopie, passe inaperçue.

La trombopénie qui, expérimentalement, paraît être un bon signe de début de la carence, n'a jamais fait l'objet de recherches cliniques. La précarence, chez le nourrisson, ne peut pas être

diagnostiquée et il en est de même de ces états chroniques de carence fruste dus à l'action complexe de carence alimentaire partielle et de perturbations organiques variées.

Autant sont rares, en France surtout, les états de carence confirmée, autant doivent être fréquents chez les nourrissons en particulier, les états de carence fruste ou de précarence. Combien de fois avons-nous observé dans le service du Professeur MOURIQUAND des enfants hypotrophiques plus ou moins infectés, soumis depuis des semaines à une alimentation au babeurre, au lait coupé, aux farines préparées à l'eau, ne présentant ni xérosis conjonctival, ni kératomalacie, et chez lesquels aucun test clinique ne nous autorisait à admettre que le fléchissement de l'organisme était directement en rapport avec un état de précarence A !

BLOCH a insisté sur la ressemblance du xérosis conjonctival de l'enfant au début avec une simple conjonctivite. Qui nous prouve que certains états de précarence ne s'arrêtent pas à ce stade ? Et alors sur quoi étayer le diagnostic ?

Sur l'épreuve thérapeutique ?

Il est bien classique en ophtalmologie de faire jouer un rôle primordial au « terrain » dans la pathogénie de certaines affections oculaires entrant d'une façon plus ou moins directe dans le cadre des maladies scrofuleuses (blépharite, blépharoconjonctivite compliquées d'atteinte cornéenne, conjonctivite phlycténulaire) et de les traiter efficacement par l'huile de foie de morue. Mais il

est rare qu'à ce traitement général ne soit pas associé un traitement local antiseptique et il est fréquent aussi que seul ce traitement externe ait raison de ces lésions. L'étude de ces états oculaires dits scrofuleux serait à reprendre pour en préciser les rapports avec une carence de l'organisme en facteur A.

Ainsi, devant l'impossibilité où nous sommes actuellement de dépister l'état de précarence A du nourrisson que les conditions diététiques du premier âge permettent de supposer assez fréquent, avons-nous pensé de demander quelques éclaircissements nouveaux à l'expérimentation.

A la recherche d'un test de précarence, nous avons entrepris l'étude systématique de la cornée du rat carencé en facteur A avec le microscope cornéen combiné à l'emploi de la lampe à fente de Gùllstrand.

Nul autre organe mieux que la cornée, faite d'un tissu différencié, transparent et fragile, ne nous a paru à priori capable de refléter d'une façon plus sensible la dystrophie générale par avitaminose A, la méthode biomicroscopique nous donnant de plus grandes chances de saisir à leur début et sur le vivant les moindres modifications apportées par la carence à la cornée.

Au cours de nos recherches, la portée restreinte que nous avions fixée à ce travail a été dépassée.

La deuxième partie de cette thèse, uniquement consacrée à l'exposé de nos recherches expérimentales, montre quelles conclusions l'ont peut tirer de

l'étude biomicroscopique de la kératomalacie expérimentale concernant, d'une part, la pathogénie de la xérophthalmie, d'autre part, l'étude clinique de la précarence A.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE BIOMICROSCOPIQUE DE LA KÉRATOMALACIE EXPÉRIMENTALE

Considérant la xérophtalmie comme la manifestation clinique objective la plus caractéristique de l'avitaminose A, nous avons orienté notre travail expérimental vers le dépistage d'un signe *oculaire* précoce, véritable test de précarence A.

Les nouveaux moyens d'investigation des milieux transparents de l'œil fournis par l'*éclairage en fente de Gullstrand*, combiné à l'emploi du microscope cornéen, nous ont paru « a priori » devoir être particulièrement utiles dans le dépistage de ces signes oculaires de début de la xérophtalmie. C'est pourquoi nous avons pratiqué dès le premier jour de la mise en expérience l'étude biomicroscopique systématique de la cornée de rats carencés en facteur A comparée à celle de rats non carencés.

Le Docteur Jacques ROLLET, chef de clinique ophtalmologique à la Faculté, a présidé à tous nos examens biomicroscopiques. Sa longue pratique

ophtalmologique, de même que son expérience des examens cornéens à la lampe à fente, nous ont mis à l'abri de maintes erreurs d'interprétation.

Ensemble, nous avons examiné au biomicroscope, depuis un an, à raison de deux fois par semaine, les cornées de 38 rats dans des conditions expérimentales diverses et dont la durée totale de mise en expérience a été au minimum de 13 jours et au maximum de 230 jours.

D'aussi nombreux examens étaient indispensables pour nous familiariser avec la cornée du rat blanc.

Nos observations nous ont conduit à préciser la pathogénie de la xérophtalmie et à en discuter la valeur pathognomonique comme signe de carence en facteur A.

Elles constituent un travail de base pour l'étude clinique de la précaréence A.

CHAPITRE I

TECHNIQUE DE NOS EXPÉRIENCES

La bonne interprétation des résultats expérimentaux dépend très étroitement de la connaissance précise des conditions dans lesquelles les expériences ont été réalisées. Ces conditions seront mentionnées à propos de chaque expérience dans le compte rendu de nos observations. Nous croyons cependant nécessaire de compléter la mise au point par une vue d'ensemble sur notre technique expérimentale.

A. CHOIX DE L'ANIMAL.

Le rat blanc

De même que pour le rachitisme, l'animal de choix pour l'étude de l'avitaminose A expérimentale est le rat blanc.

Bien que des considérations ophtalmologiques auraient pu nous faire préférer un autre animal (le lapin par exemple), nous avons fixé notre choix sur le rat blanc :

pour des raisons économiques et pratiques: petite taille, faible ration quotidienne (élément qui n'est pas négligeable vu le prix de revient élevé des régimes), élevage et reproduction faciles.

parce qu'il permet une expérimentation plus rigoureuse: acceptation aisée d'un régime artificiel uniforme, réaction rapide à la carence en facteur A, possibilité de réaliser une expérience avec les rats d'une seule portée (le nombre de rats étant fréquemment de 7 à 9 par portée).

1° *Antécédents héréditaires.* En principe, tout animal participant à des expériences relatives aux questions de nutrition devrait avoir son pedigree. Les accouplements entre consanguins abâtardissent la race qui ne réagit plus de la même façon.

La règle à laquelle nous nous sommes toujours conformés, qui consiste à ne prendre pour une même expérience que des rats d'une même portée, rendant le facteur héréditaire identique pour tous, pallie à ces inconvénients si l'on s'en tient à ne comparer entre eux que les animaux d'une même expérience. Mais il n'en reste pas moins que les comparaisons d'expérience à expérience manquent de rigueur absolue quand les animaux sont sans pedigree comme c'est le cas dans notre travail.

2° *Régime de la période préexpérimentale.* L'influence du régime de la période préexpérimentale à l'égard du comportement de l'animal vis-à-vis de la carence est un fait bien mis en évidence par CRAMER, DREW et MOTTRAM, SHERMAN et BOYN-

TON, SHERMAN et KRAMER (1924), GOLDBLATT (1924), HESS, WEINSTOCK et TOLSTOÏ.

L'uniformité du régime de tout notre élevage, qui consiste en pain et lait ad libitum a évité les variations dans les effets de la carence tenant à la richesse diverse en facteur A du régime de la période préexpérimentale.

3^o *Sexe*. Toutes les fois que cela a été possible, nous n'avons utilisé dans une même expérience que des animaux de même sexe (expériences I, II, VI). Toutefois étant donné notre souci de n'expérimenter que sur des animaux de même portée, force nous a été quelquefois d'admettre dans une même expérience des animaux de sexes différents. Nous verrons d'ailleurs plus loin que les différences tenant au sexe, signalées par SIMONNET (1925) ne se sont pas manifestées d'une façon nette au cours de nos expériences.

4^o *Age et poids*. Nous nous sommes servis d'animaux jeunes (trois semaines environ) dont les poids au moment de la mise en expérience n'ont jamais été inférieurs à 25 grammes et jamais supérieurs à 45 grammes ; plus l'animal est jeune, plus les symptômes d'avitaminose apparaissent précocement.

B. RÉGIMES

1^o *Régimes carencés*. Chacun sait que, pour l'instant, il n'existe pas de régime synthétique con-

tenant qualitativement et quantitativement toutes les substances nutritives indispensables et dont on puisse à volonté éliminer tel ou tel élément. Aussi se trouve-t-on dans l'obligation, pour étudier la carence en facteur A, d'avoir recours à des *régimes artificiels* le mieux définis possible, caloriquement suffisants, contenant toutes les substances nécessaires au développement, à la reproduction et à la longévité normale de l'animal et dont on extrait (ou détruit) le facteur A, et lui seul (autant que faire se peut), par une méthode physique ou chimique appropriée.

Ce qui revient à dire que si l'on additionne à de tels régimes une petite quantité de facteur A sous une forme quelconque (beurre, une goutte d'huile de foie de morue, une goutte de carotène, etc.), ils deviennent des régimes artificiels, complets et équilibrés.

Tout régime carencé en facteur A, incomplet ou déséquilibré, donne naissance à des syndromes d'avitaminose A qui ne sont pas purs et dont l'interprétation demande à être discutée.

Un des régimes qui nous a paru le mieux capable de donner un syndrome d'avitaminose A pur est celui proposé par SIMONNET en 1923 dont la formule est la suivante :

<i>Matières protéïques</i>	{ Peptone pancréatique de muscle.	17 %
	{ Levure de bière (source de facteur B)	3 %
<i>Glucides</i>	Saccharose	64 %

<i>Lipides</i>	Huile d'olive	{ étuvée à 120° à 2 reprises quelques minutes	12 %
<i>Sels minéraux</i> , Mélange salin d'Osborne et Mendel. . .			4 %
<i>Source de facteur C</i> : 0.			

L'acidité des jus de fruits détruit l'équilibre minéral des régimes. Le facteur C ne paraît pas indispensable au rat, qui ne réagit pas au régime scorbutigène. Les jus de fruits contiennent des quantités de facteur A qui ne sont pas négligeables.

Aliment encombrant : Cellulose, papier filtre ad libitum.

L'eau est donnée à part, ad libitum.

Ce régime de SIMONNET a été employé dans nos expériences VI et VIII.

Dans les autres expériences (I, II, IV et V), nous avons utilisé un régime non seulement carencé en facteur A, mais encore totalement carencé en graisses.

Régime du type PÉNAU et SIMONNET (1922):

<i>Protides</i> {	Peptone pancréatique de muscle	17 %
	Levure de bière sèche (source de facteur B).	3 %
<i>Glucides</i>	Saccharose	76 %
<i>Lipides</i> : 0 (ni incorporés au régime, ni administrés à part quotidiennement sous forme d'huile d'olive, aux animaux).		
<i>Sels minéraux</i> , Mélange salin d'Osborne et Mendel . .		4 %
<i>Source de facteur C</i>		0
<i>Aliment encombrant</i> , papier filtre ad libitum.		

L'eau est donnée à part ad libitum.

Le papier filtre n'a pas été administré uniformément dans toutes les expériences.

L'emploi successif de régimes complets ou incomplets équilibrés ou déséquilibrés, nous a conduit à quelques intéressantes remarques.

2° *Régimes des animaux témoins.* Nous nous sommes servi de 2 types de régimes pour les animaux témoins.

a) Le régime *pain+lait* ad libitum qui nous permet de comparer nos rats carencés à d'autres rats de même portée nourris de la même façon que les rats de notre élevage.

b) Le régime carencé en facteur A avec une ou deux gouttes d'huile de foie de morue, qui nous permet de comparer les effets du régime carencé à ceux du régime carencé complété par l'apport d'une quantité minime de facteur A.

L'huile de foie de morue que nous utilisons est une huile riche de Terre-Neuve qui protège le rat contre les accidents xérophthalmiques à la dose de une goutte par jour. Nous avons pu constater l'efficacité de cette goutte quotidienne jusqu'à 234 jours d'expérience (rat 9 dont l'observation ne figure pas dans le protocole) chez un de nos rats recevant le régime carencé en facteur A de PÉNAU et SIMONNET sans adjonction d'huile d'olive. Au moment où nous l'avons sacrifié il était indemne, tant au point de vue général qu'au point de vue oculaire, de toute manifestation de carence ou de précaréance.

En général, nous avons introduit l'huile de foie de morue par *voie buccale*. La bouche du rat étant maintenue ouverte, il suffit d'y laisser tomber une ou deux gouttes d'huile avec un compte-gouttes. Les animaux n'ont le plus souvent aucune répugnance et font immédiatement un mouvement de

déglutition pour l'avaler. (Même technique pour le carotène).

Dans un cas (rat 23), nous avons administré l'huile par *voie sous-cutanée*. Nous avons employé la même huile que précédemment, *non stérilisée*, et nous l'avons injectée à l'aide d'une seringue à tuberculine, 3 petites divisions de cette seringue, soit 3/100 de centimètre cube, équivalant sensiblement à deux gouttes d'huile de foie de morue.

3° *Régimes carencés et non carencés avec extrait thyroïdien*. Une mention spéciale doit être faite pour l'extrait thyroïdien que nous avons administré aux rats (14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 25) sous forme de cachets de 0,025. L'administration en était difficile, aussi préférons-nous, dans de nouvelles expériences, une spécialité liquide administrable par gouttes ou en injections.

C. HABITAT

Nous nous bornerons à quelques remarques relatives à la température des locaux, à leur luminosité et à l'isolement des animaux.

1° La résistance au froid des animaux carencés en facteur A est beaucoup moindre que celle des témoins et nous croyons nécessaire d'effectuer les expériences dans des locaux dont la température dépasse 15° centigrades.

2° A priori, l'éclairage des locaux ne semble pas devoir être indifférent. Les circonstances nous ont

obligé à maintenir nos animaux dans une obscurité presque continue. Nous n'avons cependant jamais observé aucun signe de rachitisme ni chez les carencés en facteur A, ni chez les témoins qui ont toujours présenté un développement normal.

3° L'isolement de chaque rat dans une cage individuelle est nécessaire, en particulier pour apprécier à leur juste valeur les troubles du pelage. Les poils secs et agglutinés, et l'alopecie elle-même ne peuvent vraiment être mis sur le compte du régime que dans le cas où le rat est sans compagnons. M. MOURIQUAND (*Société de Biologie de Lyon*, 21 juin 1926, Epilation et déséquilibre alimentaire) a montré que dans certaines conditions, et en particulier quand la cellulose du régime est insuffisante (absence de papier filtre), on pouvait observer un broutage réciproque des poils simulant l'alopecie.

D. L'EXAMEN BIOMICROSCOPIQUE DE LA CORNÉE DU RAT

Nous rappellerons le principe et la technique des examens cornéens avec le microscope binoculaire et l'éclairage en fente de Gùllstrand plus simplement désigné sous le nom de biomicroscope. Nous montrerons comment de tels examens peuvent se pratiquer chez le rat. Nous insisterons sur les avantages et sur les inconvénients de l'œil du rat pour cette étude.

Enfin ces considérations nous conduiront à préciser, pour le cas qui nous intéresse, les limites de ce nouveau mode d'investigation décrit pour la première fois en 1911 par Allvar GÜLLSTRAND à la Société d'Ophtalmologie d'Heidelberg, et dont la valeur dans le diagnostic ophtalmologique ressort de tous les travaux français et étrangers parus à son sujet.

1^o *Principe de la méthode.*

La méthode ne présente tout son intérêt que pour l'étude des tissus transparents (cornée, cristallin).

Le principe consiste à projeter sur le tissu transparent à examiner, un intense faisceau lumineux en forme de *fente étroite* et nette, qui réalise une *véritable coupe lumineuse* de ce tissu, et d'observer la coupe ainsi réalisée à l'aide d'un microscope binoculaire de type Czapski (ou Greenough) qui maintient la sensation de relief et permet de localiser en profondeur les irrégularités physiologiques ou pathologiques du tissu.

Ce serait se faire une idée bien fausse de l'étude biomicroscopique de la cornée que d'en attendre des résultats comparables à ceux d'un examen histologique.

D'un côté, il s'agit d'un tissu vivant, intact, non coloré, dont on observe avec des grossissements relativement faibles les modifications de transparence.

De l'autre, d'un tissu mort, fixé et coloré, dont on étudie la morphologie cellulaire avec des grossissements très puissants.

On ne peut pas dire que l'on attende plus ou moins de renseignements de l'examen biomicroscopique que de l'examen histologique. On en attend autre chose; les deux techniques se complètent.

2^o *L'Appareil.*

Comme nous venons de le dire, l'appareil se compose essentiellement :

a) d'un microscope binoculaire.

b) d'un système particulier d'éclairage.

a) Le microscope binoculaire, de type Czapski, est placé horizontalement au sommet d'un support vertical avec lequel il se déplace d'avant en arrière et autour duquel il peut s'incliner dans tous les sens et dans tous les plans. Les grossissements employés sont de 20 à 108, ce dernier chiffre représentant un maximum au-delà duquel on ne peut pas aller en raison des oscillations physiologiques de l'œil.

Pour examiner la cornée de nos rats, nous avons utilisé trois grossissements :

Grossissement faible: 20 diamètres,

— moyen: 40 —

— fort: 60 — , maximum

que nous n'avons pu dépasser.

b) Le système d'éclairage, différemment conçu

suivant le type d'appareil considéré, comprend en principe :

Une source lumineuse dont l'intensité est voisine de celle de l'arc électrique ;

Un système de lentilles condensatrices ;

Une fente, sorte de diaphragme rectangulaire dont on peut faire varier la largeur et auquel il est possible de substituer des diaphragmes circulaires de différents diamètres ;

Une lentille d'éclairage diaphragmée.

Toutes les parties constitutives de cet éclairage sont disposées sur un même axe horizontal, capable de pivoter horizontalement et de se déplacer de haut en bas et de bas en haut. Chacune des parties du système d'éclairage est également mobile pour son propre compte, de telle sorte que l'on peut faire varier le dispositif d'éclairage suivant la position respective des parties constitutives du système.

C'est ainsi que GÜLLSTRAND a décrit un dispositif dont le principe consiste à projeter sur la cornée l'image de la source lumineuse, tandis que chez celui de VOGT le principe est de ne projeter sur la cornée que les rayons émis par le corps lumineux lui-même.

D'une façon générale, nous n'avons employé que le dispositif de Güllstrand.

3^o *Technique de l'examen biomicroscopique.*

L'appareil est situé dans une chambre noire.

La mise au point comprend deux temps :

Mise au point du faisceau lumineux sur la cornée à examiner;

Mise au point du microscope sur la portion de cornée correctement éclairée.

(On conçoit la difficulté de telles manœuvres quand il s'agit d'examiner la cornée d'un rat. Nous n'y parvenons qu'avec beaucoup de patience et en nous y reprenant à plusieurs fois pour le même animal).

Le principal intérêt de ces examens biomicroscopiques consiste dans la possibilité de faire varier le mode d'éclairage du milieu transparent que l'on étudie; la valeur des observations biomicroscopiques est en quelque sorte proportionnelle au profit que l'on sait tirer des variations d'éclairage.

L'éclairage direct suivant lequel on projette directement sur la portion de cornée à examiner la partie focale la plus étroite et la plus intense du faisceau lumineux, est celui qui permet le mieux d'apprécier l'épaisseur de la cornée. C'est grâce à lui qu'on peut obtenir de véritables *coupes optiques* de la cornée en projetant sur elle le faisceau de la fente rétrécie (0,5 à 0,25 mm.). Une telle coupe (comme le montre le schéma suivant) se présente sous la forme d'un parallépipède a, b, c, d, e, f, g, h, dont le côté a b c d correspond à la face antérieure de la cornée; le côté e f g h à la face postérieure. Les arêtes ab, cd et hg se détachent nettement, l'arête f e est moins visible parce que masquée par le tissu cornéen.

L'examen de cette coupe optique, dans le cas de cornées dont l'épaisseur est voisine de celle de la cornée humaine, permet une localisation en profondeur des lésions cornéennes (épithélium antérieur, membrane de Bowman, stroma, membrane de Descemet, endothelium).



En dehors de l'éclairage direct, le plus employé et le plus important, on se servira aussi de :

L'éclairage indirect qui consiste à éclairer directement une portion de cornée voisine de celle que l'on veut examiner ;

L'éclairage par réflexion encore nommé par diaphanoscopie par lequel on éclaire directement l'iris, véritable écran réfléchissant la lumière qui éclaire d'une façon diffuse la cornée située au devant de lui.

Enfin VOGT a recommandé pour l'étude de

l'épithélium antérieur et postérieur de la cornée, de faire jouer la lumière au niveau des zones de discontinuité qui séparent deux milieux d'indices de réfraction différents (par exemple air et couche épithéliale, couche épithéliale et stroma). C'est ce que cet auteur a désigné sous le nom d'*éclairage des zones miroitantes*.

4^o *L'œil du rat blanc : avantages et inconvénients.*

Nous avons déjà donné les raisons qui nous ont poussé à expérimenter sur le rat blanc et dont la principale était l'obtention rapide et aisée des symptômes d'avitaminose A.

Nous devons toutefois convenir que le rat blanc est un animal qui se prête mal aux examens biomicroscopiques.

D'une part, parce qu'il bouge beaucoup.

D'autre part, parce que la disposition anatomique de son œil ne permet pas d'utiliser toutes les ressources de la méthode biomicroscopique.

L'immobilisation du rat par *contention manuelle* est la méthode la plus simple, celle qui, avec un peu de patience, donne les meilleurs résultats.

Malheureusement il n'est pas de moyen d'obvier aux inconvénients résultant des particularités suivantes de l'œil du rat blanc.

1^o La conjonctive n'est nulle part exposée à l'air (autrement dit, elle n'apparaît pas dans la fente interpalpébrale largement ouverte) et il est nécessaire de retourner les paupières pour l'observer.

ver et en apprécier les modifications. Ceci explique la faible importance attachée aux signes conjonctivaux au cours de nos expériences; nos observations ont été presque exclusivement limitées à la cornée;

2° l'iris apigmenté du rat blanc (animal albinos) constitue un mauvais écran réflecteur et rend a peu près impossible l'emploi de l'éclairage par réflexion ou par diaphanoscopie de la cornée;

3° la très grande convexité de la cornée fait que l'incidence des rayons projetés sur elle est différente en tous les points de sa surface;

4° mais c'est surtout la minceur extrême de la cornée qui représente la disposition anatomique de l'œil du rat le plus défavorable aux examens biomicroscopiques. Elle rend difficile la différenciation des plans constitutifs et empêche souvent la localisation précise en profondeur des lésions.

A côté de ces inconvénients sérieux, nous devons toutefois faire remarquer que la cornée du rat, de faible superficie, a l'avantage d'être parcourue rapidement, presque d'un seul coup d'œil, ce qui donne aux lésions cornéennes moins de chance de passer inaperçues,

5° *La cornée normale du rat blanc vue au biomicroscope.*

Toute cornée examinée au biomicroscope n'apparaît pas comme parfaitement transparente, « optiquement vide ».

Un premier examen de la cornée du rat la révèle comparable à une vitre légèrement et uniformément trouble (aspect lactescent), la cornée humaine étant, d'un degré, plus claire et plus transparente.

Par un examen plus minutieux on arrive dans une certaine mesure à analyser ce trouble.

a) L'épithélium lisse, transparent, homogène, est bien mis en évidence par l'emploi de l'éclairage en fente rétrécie qu'on peut associer à l'éclairage des zones miroitantes qui, chez le normal, doit donner une surface miroitante dite régulière. Ce dernier mode d'examen est particulièrement sensible.

Un colorant (bleu de méthylène, fluorescéine) instillé dans le cul de sac conjonctival glisse sur la cornée dont l'épithélium est normal, se fixe, au contraire, dans les anfractuosités produites par la chute de l'épithélium malade, en constituant des taches colorées.

Au devant de la cornée se trouve la couche de mucus et de larmes qui la recouvre d'une façon régulière et contribue à lui donner son aspect brillant. A travers le microscope cornéen, elle apparaît comme une mince couche huileuse, chatoyante, mobile, tendant à monter à chaque mouvement de clignotement des paupières.

Il existe un contraste frappant entre l'épaisseur de cette couche de mucus et de larmes, presque la même que chez l'homme, et la minceur si prononcée du tissu cornéen. Cette disproportion incite

souvent à situer dans la cornée ce qui n'est qu'en avant d'elle. Cette erreur n'est pas toujours très facile à éviter, contrairement à ce qu'on pourrait croire.

b) La membrane de Bowman, vitrée, anhyste, basale de l'épithélium antérieur, nous a paru à peu près impossible à discerner avec quelque exactitude chez le rat.

c) Le stroma conjonctif qui constitue environ les 8/10 de la cornée est d'une coloration gris-bleuâtre, légèrement granitée. Pour être vu sous une épaisseur suffisante chez le rat, il nécessite l'emploi de forts grossissements qui rendent l'examen beaucoup plus difficile par suite des mouvements de l'animal.

d) L'épithélium postérieur ou endothélium ainsi que sa basale (membrane de Descemet) sont repérables par l'examen en fente rétrécie, mais ne deviennent vraiment visibles que dans certaines conditions pathologiques.

e) Les filets nerveux intracornéens apparaissent avec le biomicroscope aussi nettement et suivant la même disposition générale chez le rat que chez l'homme.

Il semble inutile de rappeler que normalement la cornée ne contient pas de vaisseaux.

Les erreurs d'interprétation dues aux ombres portées des particules opaques situées à la surface de la cornée (sécrétions épaisses) ont fait l'objet de nos préoccupations. Nous pensons les avoir évitées, nous souvenant que ces ombres ont pour

caractère distinctif de se déplacer par les mouvements du faisceau lumineux.

Malgré la difficulté des examens biomicroscopiques chez le rat, cette nouvelle méthode nous a permis de faire d'intéressantes constatations. Des expériences sur le lapin seraient, à coup sûr, plus fructueuses ; nous en ferons l'objet d'un prochain travail.

CHAPITRE II

PROTOCOLE DES EXPÉRIENCES

EXPÉRIENCE I

4 rats blancs, mâles, issus d'une même portée, poids initial variants de 32 à 40 grammes.

Obscurité. Pas d'aliments encombrant (papier filtre).

2 rats témoins : Rat 1 et rat 2.

Régime Péneau et Simonnet 1922 additionné de II gouttes d'huile de foie de morue par jour.

2 rats carencés en facteur A : Rat 3 et rat 4.

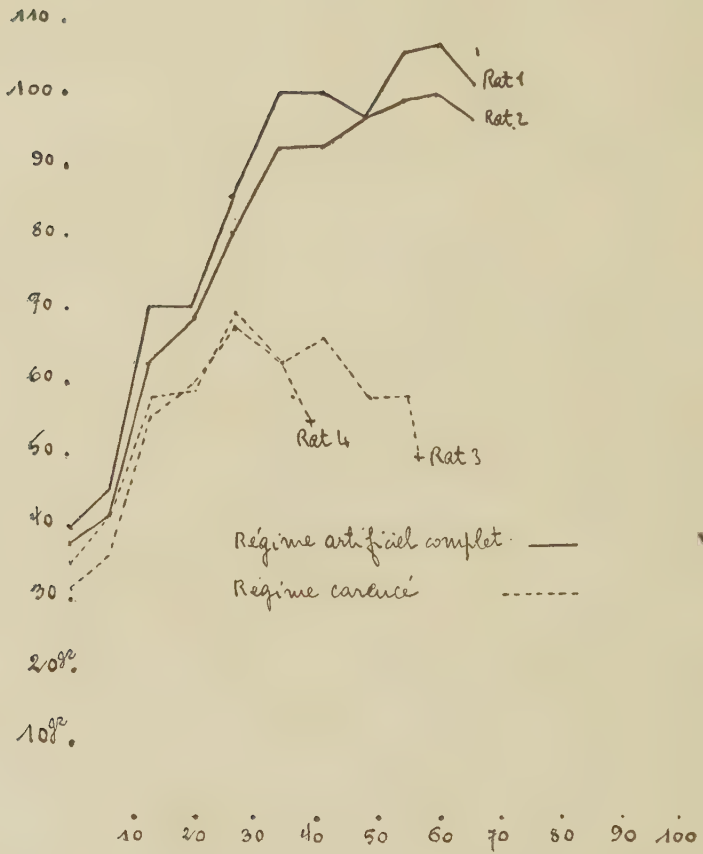
Régime Péneau et Simonnet 1922 sans adjonction d'huile d'olive.

Résultats ;

Rats témoins : Etat normal.

Rats carencés ; Arrêt de l'accroissement pondéral.
Xérophthalmie.

COURBE DE POIDS



Rat 1 (témoin)

Bon état général, croissance normale, pas de lésions oculaires.

9 octobre 1929: Poids initial 40 grammes.

Aucune modification pathologique n'a jamais été observée, pas de xérophtalmie et état normal de la cornée vérifié à 8 reprises au biomicroscope.

Au 58^{me} jour d'expérience: Poids 104 grammes.

★

Rat 2 (témoin)

Bon état général, croissance normale, pas de lésions oculaires.

9 octobre 1929: Poids initial 37 grammes. Mêmes remarques que pour le précédent.

Au 58^{me} jour d'expérience: Poids 100 grammes.

★

Rat 3 (carencé en facteur A)

Arrêt de croissance pondérale.

Xérophtalmie: Signes cornéens biomicroscopiques au 29^{me} jour; signes macroscopiques au 36^{me} jour.

Troubles du pelage.

Mort au 58^{me} jour.

9 octobre 1929: Poids initial 35 grammes. Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

8^{me} jour: 42 grammes. Examen oculaire négatif.

14^{me} jour: 57 grammes. —

21^{me} jour: 58 grammes. —

28^{me} jour: 68 grammes. —

29^{me} jour: Bon état général, les yeux paraissent normaux, mais au biomicroscope on constate à droite et à gauche une légère diminution de la transparence de la cornée qui présente des points grisâtres disséminés dans toute son étendue.

36^{me} jour: 63 grammes. Paupières légèrement bouffies, conjonctives un peu rouges.

41^{me} jour: Etat oculaire stationnaire.

43^{me} jour : 66 grammes. Chute des poils du dos.

44^{me} jour : Paupières légèrement tuméfiées. A droite et à gauche, au biomicroscope, la couche de mucus et de larmes est irrégulièrement répartie au devant de la cornée et à gauche le trouble cornéen s'est accentué.

50^{me} jour : 57 grammes. Amaigrissement très prononcé, chute presque totale des poils.

51^{me} jour : Sécrétions conjonctivales abondantes.

Au biomicroscope, l'épithélium antérieur de la cornée a perdu son poli, il est sec, ne présente pas de desquamation importante. La cornée a perdu sa transparence et il existe de nombreuses taches grisâtres fines, relativement superficielles.

55^{me} jour : Les yeux paraissent plus saillants. La fente palpébrale est rétrécie, les paupières sont comme cartonnées. Les sécrétions conjonctivales sont moins abondantes aux deux yeux et à l'œil nu la cornée paraît normale. Par contre, au biomicroscope, on constate des lésions importantes : sécheresse de l'épithélium en éclairage direct ; très nombreux points blanchâtres mats, à contours indistincts, disséminés dans toute l'étendue de la cornée et paraissant superficiels.

57^{me} jour : 57 grammes. Etat général misérable. Chute des poils du dos et de la tête, pli cachectique de la peau. L'animal a encore la force de boire seul.

58^{me} jour : L'animal est trouvé mort le matin. Poids, 50 grammes.

Autopsie : Rien à signaler, ni infection, ni ostéoporose. Prélèvement des globes oculaires, fixation au formol salé à 10 %.

★

Rat 4 (carencé en facteur A)

Arrêt de croissance pondérale.

Xérophthalmie : Signes cornéens biomicroscopiques au 29^{me} jour ; signes macroscopiques au 36^{me} jour.

Mort au 40^{me} jour.

9 octobre 1929 : Poids initial 32 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

8^{me} jour : 38 grammes. Examen oculaire négatif.

14^{me} jour : 55 grammes. —

21^{me} jour : 59 grammes. —

28^{me} jour : 67 grammes. —

29^{me} jour : Bon état général. Les yeux paraissent normaux, mais, au biomicroscope, on constate surtout à l'œil gauche des points grisâtres disséminés dans toute l'étendue de la cornée et dont il est difficile de préciser la situation en profondeur et la nature.

36^{me} jour : 63 grammes. Paupières légèrement bouffies. Conjonctives un peu rouges. Pas de modification de la cornée visible à l'œil nu.

40^{me} jour : Le rat est trouvé mort.

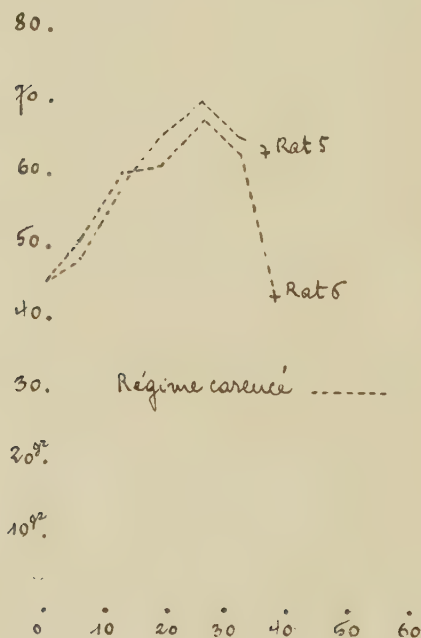
Autopsie : Ni infection, ni ostéoporose. Prélèvement des globes oculaires, fixation au formol salé à 10 %.

EXPÉRIENCE II

2 rats blancs, mâles, issus d'une même portée. Obscurité.
Alimentation carencée en facteur A, régime Pénan et Simonnet.
1922, sans adjonction d'huile d'olive ni d'aliment encombrant.
(papier filtre).

Résultats : Arrêt d'accroissement pondéral ; signes cornéens.
biomicroscopiques de xérophthalmie ; aucune manifestation
oculaire macroscopique.

COURBE DE POIDS



Rat 5 (carencé en facteur A)

Arrêt de croissance pondérale.

Signes cornéens biomicroscopiques douteux de xérophtalmie au 24^{me} jour; pas de signes macroscopiques.

Troubles du pelage.

Mort au 37^{me} jour.

9 novembre 1929: Poids initial 45 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

5^{me} jour: 48 grammes. Examen oculaire négatif. Chute des poils de la tête et du cou.

12^{me} jour: 58 grammes. Examen oculaire négatif.

19^{me} jour: 65 grammes. — —

23^{me} jour: Les yeux paraissent saillants. Au biomicroscope, quelques granulations grises, très fines, disséminées dans toute la cornée.

26^{me} jour: 70 grammes. Chute des poils de la tête.

31^{me} jour: 65 grammes.

37^{me} jour: L'animal est trouvé mort.

Autopsie: Ni infection, ni ostéoporose. Prélèvement du globe oculaire gauche; fixation au formol salé à 10 %.



Rat 6 (carencé en facteur A)

Arrêt de croissance pondérale.

Xérophtalmie: Signes cornéens biomicroscopiques au 24^{me} jour. Pas de lésions macroscopiques.

Troubles du pelage.

Mort au 38^{me} jour.

9 novembre 1929: Poids initial 45 grammes. Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

5^{me} jour: 50 grammes. Examen oculaire négatif. Chute des poils de la tête et du cou.

12^{me} jour : 60 grammes. Examen oculaire négatif.

19^{me} jour : 62 grammes. — —

24^{me} jour : Pas de modification oculaire visible à l'œil nu. Au biomicroscope, nébulosités grisâtres disséminées dans la région centrale et supérieure de la cornée. Au fort grossissement, ces nébulosités paraissent formées par de nombreux petits points grisâtres à bords indistincts à droite et à gauche.

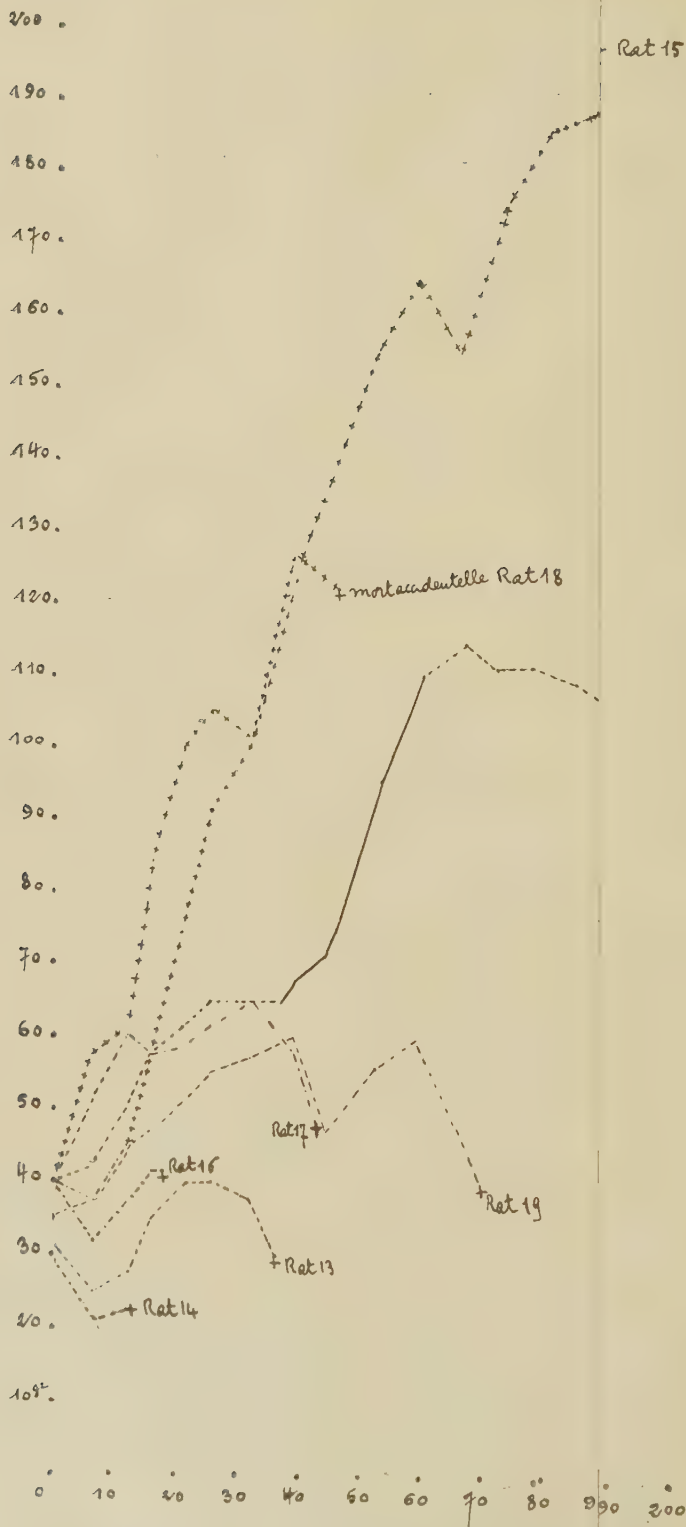
26^{me} jour : 65 grammes.

31^{me} jour : Examen biomicroscopique identique.

32^{me} jour : 63 grammes. Chute des poils de la tête et du dos, pelage terne.

38^{me} jour : Mort de l'animal. Poids 45 grammes.

Autopsie : Ni infection, ni ostéoporose. Prélèvement des globes oculaires droit et gauche.



N. B. En ce qui concerne la courbe du rat 17, pour les 10 à la place d'une ligne en petite croix (ré

EXPÉRIENCE IV

8 rats blancs (7 femelles et 1 mâle) issus d'une même portée. Poids initial variant entre 30 et 40 grammes. Obscurité. Pas de papier filtre.

2 rats carencés en facteur A. Régime Péneau et Simonnet 1922 sans adjonction d'huile d'olive: Rat 12 et rat 13.

1 rat carencé en facteur A avec régime fortement déséquilibré au profit des hydrates de carbone. Régime Péneau et Simonnet 1922 sans adjonction d'huile d'olive, mais enrichi de 10 gouttes de sirop de sucre données quotidiennement à la pipette: Rat 19.

3 rats carencés en facteur A (régime Péneau et Simonnet 1922 sans huile d'olive) et recevant 0,025 d'extrait thyroïdien par jour: Rat 14 (f.), rat 15 (m.), rat 16 (f.).

2 rats au régime complet (pain et lait) et recevant 0,025 d'extrait thyroïdien par jour: Rat 17 et rat 18.

Rat 12 (carencé en facteur A)

Arrêt de croissance pondérale au 26^{me} jour.

Xérophtalmie: Signes cornéens biomicroscopiques au 17^{me} jour; signes macroscopiques au 36^{me} jour.

Troubles du pelage.

Guérison des signes oculaires et reprise du poids par adjonction d'huile de foie de morue au 37^{me} jour.

Suppression de l'huile au 60^{me} jour.

Deuxième xérophtalmie.

Mort de l'animal au 112^{me} jour.

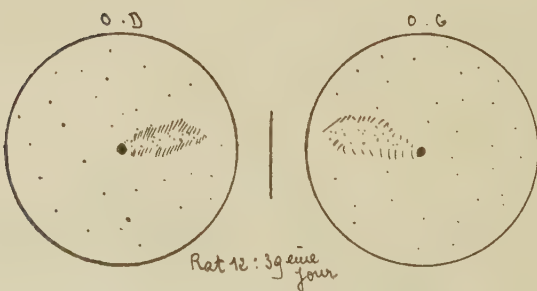
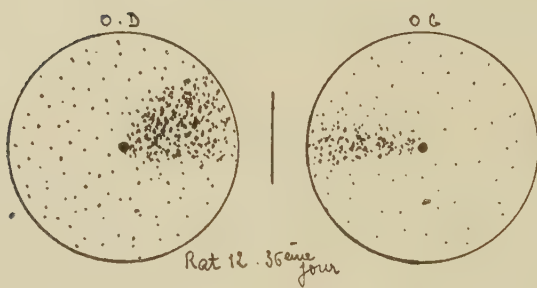
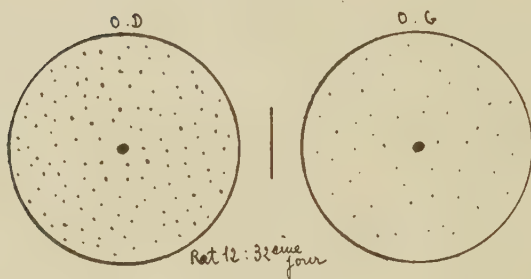
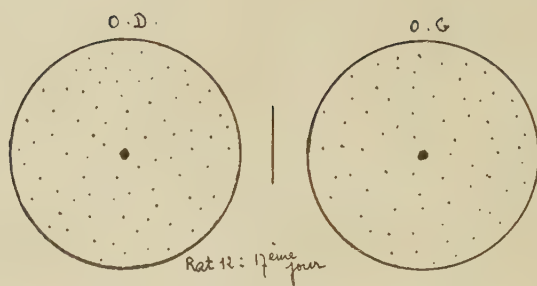
23 décembre 1929: Poids initial 40 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

7^{me} jour: 43 grammes. Examen ophtalmologique négatif.

11^{me} jour: 50 grammes. —

15^{me} jour: 57 grammes. Alopecie de la tête et du cou, poils agglutinés. Examen ophtalmologique négatif.



Représentation schématique de quelques stades de l'évolution des lésions cornéennes du Rat 12, vues au biomicroscope.

17^{me} jour : Yeux apparemment normaux. Au biomicroscope (schéma 1), des 2 côtés trouble léger, discret, diffus, de toute la cornée.

L'épithélium a perdu son aspect lisse, régulier.

19^{me} jour : Pelage beaucoup plus normal ; les poils ont repoussé à peu près sur tout le corps, il ne reste plus qu'une plage alopécique sur la tête.

21^{me} jour : 62 grammes. Même état du pelage, yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope, même état, lésions discrètes, mais certaines surtout à droite.

26^{me} jour : 65 grammes.

Au biomicroscope l'état oculaire paraît s'être plutôt amélioré. On note toujours un trouble léger, discret, mais qui semble moins important qu'antérieurement.

29^{me} jour : Etat stationnaire au biomicroscope.

32^{me} jour : 65 grammes. Les poils ont repoussé sur la tête ; sur le reste du corps ils sont clairsemés, agglutinés, on voit la peau sèche et ridée par endroit.

Rien apparemment aux yeux.

Au biomicroscope, à gauche, peu de chose ; à droite, lésions très nettes, trouble diffus avec nombreuses tâches grisâtres, superficielles. L'épithélium est sec, moins brillant, légèrement irrégulier.

34^{me} jour : Poils secs et agglutinés, plages alopéciques ; peut-être paralysie du train postérieur.

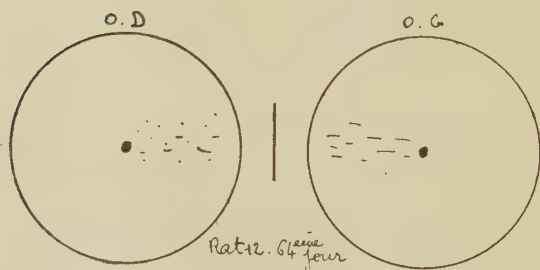
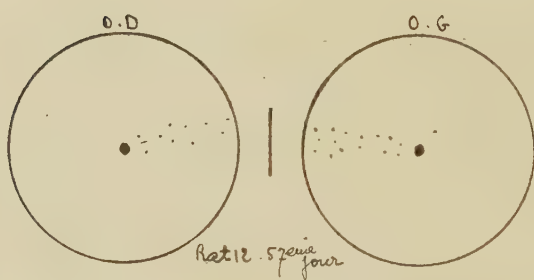
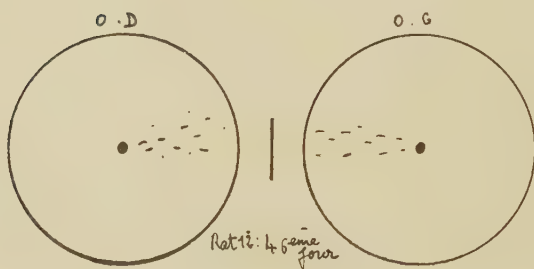
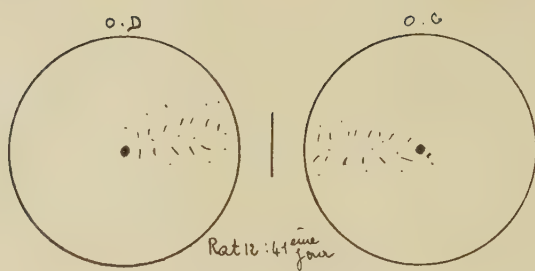
36^{me} jour : 65 grammes. Etat du pelage identique. Paralysie du train postérieur.

Lésions macroscopiques discrètes.

Au biomicroscope :

O. D. : Nombreuses opacités superficielles, pointillées ; sécrétions irrégulières. Aspect sec de la surface cornéenne qui a perdu sa régularité et son poli. Lésions épithéliales accentuées au niveau de la portion interne du diamètre horizontal de la cornée.

O. G. : Lésions comparables, mais beaucoup moins accentuées, cependant, au siège des lésions maxima (portion in-



Représentation schématique de quelques stades de l'évolution des lésions cornéennes du Rat 12, vues au biomicroscope (suite).

terne du diamètre horizontal de la cornée), la fluorescéine prend en un très léger et très fin piqueté.

37^{me} jour : On donne deux gouttes d'huile de foie de morue par jour.

39^{me} jour : 68 grammes.

O. D. et O. G. Les lésions oculaires sont certainement en voie de régression. En effet, d'une façon générale, la transparence de la cornée s'est améliorée, les corpuscules grisâtres sont beaucoup moins nombreux et beaucoup moins nets; l'épithélium est lisse, poli. Par contre, les lésions localisées, signalées précédemment, paraissent plus évidentes, ce qui s'explique sans doute à la fois par le fait que la cornée environnante, moins malade, est redevenue plus transparente et par le processus de cicatrisation dont cette région est le siège.

Une goutte de bleu de méthylène confirme l'impression d'amélioration: il prend mal au centre, seule se colore légèrement une petite zone périphérique.

Au moment de cet examen, l'animal n'avait reçu que six gouttes d'huile de foie de morue.

41^{me} jour : Etat général bien meilleur, l'animal marche mieux. La peau est toujours sèche.

L'état oculaire s'est nettement amélioré. O. D. et O. G. La cornée, en général, est lisse, brillante, parfaitement polie. La transparence est presque normale. Il existe cependant une nébulosité diffuse et quelques corpuscules grisâtres plus visibles que normalement. *Les lésions localisées* se sont encore considérablement atténuées. En éclairage diffus, la transparence à leur niveau est presque normale, par contre, en éclairage réfléchi, on voit encore des nébulosités assez nettes et des corpuscules grisâtres nombreux et superficiels.

A gauche, la surface épithéliale à leur niveau n'est plus irrégulièrement boursoufflée et redevient normalement plane comme dans toute l'étendue de la cornée. En somme, de ce côté, il semble que les lésions soient cicatrisées, leucomateuses. Toutefois le bleu prend encore très légèrement en couronne.

A droite, par contre, les lésions, bien que nettement améliorées; sont à un stade de cicatrisation moins avancé, la surface de l'épithélium y est encore irrégulière, comme si, par endroit, les cellules épithéliales étaient encore gonflées et troubles.

43^{me} jour : On constate au biomicroscope :

O. G. : Etat stationnaire.

O. D. : Amélioration notable. L'état de cet œil est identique à celui du côté opposé. La cornée est normalement transparente et ne présente plus qu'un leucome bien circonscrit dont la périphérie, parfaitement cicatrisée, ne fait aucune saillie et a recouvert un certain degré de transparence, et dont le centre, plus opaque, est superficiellement ondulé et capable de prendre le bleu de méthylène.

44^{me} jour : 73 grammes. Début de repousse des poils.

46^{me} jour : 75 grammes. Etat général très amélioré. Sur la tête et le dos persiste une alopecie très marquée ; la peau est moins sèche et plus rose. Repoussé abondante des poils sur les flancs.

Au biomicroscope, nouvelle amélioration légère des 2 côtés.

Au niveau des lésions maxima, l'épithélium a retrouvé son poil, toutefois, les colorants prennent toujours et il persiste un trouble léger de la transparence qui paraît même s'être étendu à la périphérie alors qu'il a diminué au centre.

50^{me} jour : Au biomicroscope, l'amélioration se poursuit.

La transparence est presque normale ; il subsiste à peine, au niveau des lésions maxima, un louche très léger, visible surtout en se servant d'un faisceau lumineux très rétréci. Les colorants prennent toujours à gauche.

53^{me} jour : Poids 97 grammes. Très bon état général, la repousse des poils se poursuit sur les flancs et sur le cou. Il persiste 2 larges plages alopeciques sur le dos et sur la tête.

Les cornées vues au biomicroscope peuvent être considérées comme guéries. L'épithélium est normal, les colorants ne prennent plus. Il persiste au niveau des lésions maxima des 2 côtés un nephélium.

57^{me} jour : Etat identique.

59^{me} jour : SUPPRESSION DE L'HUILE DE FOIE DE MORUE.

60^{me} jour : 101 grammes. Etat général excellent. Pelage normal.

Au biomicroscope : Surface épithéliale et sécrétions semblent normales ; par contre la transparence est moins parfaite au niveau des anciennes lésions maxima ; le nephélium cicatriciel

paraît plus visible et entouré de très fines opacités à peine visibles.

64^{me} jour : Au biomicroscope : Incontestablement les lésions se sont accentuées.

Peu de modification des sécrétions et de la zone miroitante antérieure de la cornée.

O. G. : Au niveau du nephélion, aspect trouble et grisâtre et léger soulèvement de la surface épithéliale.

O. D. : Les lésions se sont aussi nettement accentuées au niveau du nephélion. Opacité blanc grisâtre, relativement superficielle, pas aussi nettement surélevée qu'à gauche, mais plus étendue. Tout autour, perte de transparence s'étendant très loin en un très fin pointillé.

67^{me} jour : Poids 115 grammes. Bon état général, état oculaire stationnaire au biomicroscope. Pas de modification des sécrétions ; le poli et le miroitement antérieurs de la cornée paraissent normaux.

Persistance de lésions épithéliales de forme linéaires, localisées au niveau de l'ancien nephélion qui, des 2 côtés, est entouré d'une infiltration en pointillé discret.

71^{me} jour : Etat biomicroscopique stationnaire. Sécrétion, poli, miroitement antérieur sensiblement normaux, sauf au niveau de la lésion linéaire. Cette dernière est toujours blanc grisâtre, trouble, légèrement surélevée. L'examen au fort grossissement la montre légèrement excavée en forme de gouttière avec deux rebords horizontaux, parallèles, surélevés ; tout autour, lésions discrètes, nébulosités superficielles avec quelques stries grisâtres, très fines.

74^{me} jour : 112 grammes. Bon état général.

75^{me} jour : Etat biomicroscopique de la cornée toujours stationnaire.

78^{me} jour : Yeux apparemment normaux. Au biomicroscope état toujours identique. La fluorescéine ne « prend » pas.

81^{me} jour : 112 grammes.

82^{me} jour : Etat biomicroscopique stationnaire, lésions localisées persistantes sans nouvelles modifications importantes.

85^{me} jour : Examen ophtalmologique toujours identique.

87^{me} jour : 108 grammes. Chute des poils du front et du museau. Pelage terne.

88^{me} jour : Yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope les lésions localisées ont manifestement augmenté, tout en restant assez circonscrites.

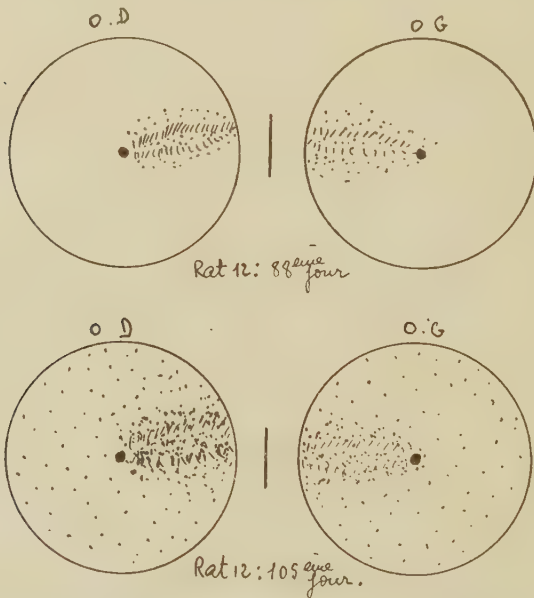
A gauche, à leur niveau, l'épithélium est plus nettement surélevé et elles sont entourées d'un halo grisâtre assez marqué.

A droite, à leur niveau, la fluorescéine prend.

Par ailleurs, des 2 côtés, la cornée est uniformément et légèrement trouble, sans modification nette de l'épithélium et des sécrétions.

91^{me} jour : Les lésions biomicroscopiques se sont manifestement accentuées.

La cornée est trouble avec de nombreux points grisâtres superficiels ; sa surface est sèche et les sécrétions sont irrégulièrement réparties. Rien dans les plans profonds de la cornée. Par contre, les lésions circonscrites se sont peu modifiées.



Représentation schématique de quelques stades de l'évolution des lésions cornéennes du Rat 12, vues au biomicroscope (suite).

94^{me} jour : 105 grammes. Alopécie de la tête.

95^{me} jour : Examen biomicroscopique cornéen. Etat sensiblement le même que précédemment avec, cependant, accentuation des lésions localisées ; celles-ci prennent nettement les colorants et, par des examens en lumière directe et indirecte, on arrive à se rendre compte que le processus continue à n'intéresser que les plans les plus superficiels de la cornée. Ces lésions localisées se présentent sous l'aspect d'un boursoufflement, irrégulièrement ridé comme si les cellules épithéliales s'étaient gonflées et multipliées.

98^{me} jour : Les poils de la tête repoussent. Etat biomicroscopique identique.

101^{me} jour : 97 grammes. Pas d'alopécie. Pelage terne et sec. Fausse exophtalmie. Légère diminution de la fente palpébrale.

102^{me} jour : Même état apparent des yeux. Des deux côtés, au biomicroscope, les lésions diffuses ne se sont pas modifiées de façon appréciable, tandis que les lésions localisées, des 2 côtés, se sont étendues en surface vers le haut, donnant toujours l'impression d'être surtout un boursoufflement et une multiplication des cellules épithéliales.

Le processus ne paraît nullement de nature inflammatoire, mais bien de nature trophique et torpide.

105^{me} jour : Légère diminution de la fente palpébrale. A jour frisant, à l'œil nu, aspect sec et trouble de la cornée.

Au biomicroscope, les lésions localisées se sont aggravées et, dans son ensemble, la cornée à droite et surtout à gauche est sèche, en même temps que trouble et grisâtre dans ses plans superficiels.

109^{me} jour : (50^{me} jour de la 2^{me} carence) Poids-90 grammes. Yeux mi clos, fausse exophtalmie, poils secs.

Au biomicroscope :

O. G. : Grosses lésions localisées toujours superficielles s'étendant en haut et en dedans presque jusqu'au limbe. Aspect blanc, chagriné, cellules gonflées. Il est frappant de noter que les lésions généralisées à toute la cornée sont moins intenses.

O. D. : Comme à gauche, grosses lésions localisées, vaguement cratériformes, prenant les colorants en un fin piqueté, ce qui semble traduire une prolifération avec dislocation des

cellules épithéliales entre elles. Ce processus paraît différent de celui d'un ulcère infectieux classique avec perte de substance.

Au niveau de cette cornée aussi les lésions diffuses paraissent moins accentuées que précédemment.

112^{me} jour (53^{me} jour de 2^{me} carence): L'animal dans un état misérable est sacrifié. Poids 75 grammes.

Autopsie: Pas d'ostéoporose, aucune lésion infectieuse. Prélèvement des globes oculaires droit et gauche.

★

Rat 13 (carencé en facteur A)

Arrêt de croissance pondérale au 22^{me} jour.

Xérophtalmie: Signes cornéens biomicroscopiques au 18^{me} jour; signes macroscopiques au 29^{me} jour.

Troubles du pelage.

Mort au 36^{me} jour.

23 décembre 1929: Poids initial 32 grammes.

Examen biomicroscopique des cornées négatif.

8^{me} jour: 25 grammes. Bon état général.

12^{me} jour: 28 grammes. Examen ophtalmologique négatif.

16^{me} jour: 35 grammes. Chute des poils au niveau du cou et des flancs.

18^{me} jour: Yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope, épithélium moins poli, moins brillant, sécrétions irrégulières, plus épaisses. Impression d'une nébulosité légère et diffuse dans les plans superficiels de la cornée.

20^{me} jour: Mauvais état général, chute des poils.

23^{me} jour: 40 grammes. Même état.

Au biomicroscope:

A droite, le brillant de l'épithélium est peu modifié; nébulosités grisâtres, superficielles, surtout accentuées dans la portion interne du diamètre horizontal de la cornée.

A gauche, lésions identiques, mais plus discrètes.

26^{me} jour: 40 grammes. Même état général.

Yeux apparemment normaux à part une fausse exophtalmie par maigreur.

A droite, l'épithélium est mat, mais brillant et il existe de nombreuses nébulosités superficielles disséminées.

A gauche, lésions plus discrètes qu'à droite.

29^{me} jour : Repousse générale des poils. Yeux bouffis surtout à gauche. Au biomicroscope : état sensiblement stationnaire ; à droite les lésions localisées notées au 22^{me} jour sont à nouveau plus sensibles.

32^{me} jour : Poids 37 grammes. Paupières bouffies. A l'œil nu les cornées paraissent normales. Au biomicroscope, lésions des plus nettes, surface cornéenne sèche ; sécrétions irrégulières, trouble grisâtre superficiel surtout accentué au niveau de la portion interne du diamètre horizontal. A gauche, dans cette région, le bleu de méthylène prend en un fin piqueté.

34^{me} jour : Yeux bouffis, à peu près clos, surtout à droite ; diarrhée.

35^{me} jour : Mort de l'animal. Poids 30 grammes.

Autopsie : Ni infection, ni ostéoporose. Prélèvement du globe oculaire gauche.

★

Rat 14

(régime carencé en facteur A avec 0,025 d'extrait thyroïdien par jour)

Aucun accroissement pondéral.

Pas de xérophthalmie (microscopique ou macroscopique).

Mort au 12^{me} jour.

23 décembre 1929 : Poids initial 30 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

4^{me} jour : Examen ophtalmologique négatif.

7^{me} jour : 22 grammes. Etat général précaire.

11^{me} jour : 25 grammes. Examen oculaire négatif (peut-être quelques nébulosités cornéennes au biomicroscope).

12^{me} jour : Mort de l'animal. Poids 25 grammes.

Autopsie : Ostéoporose. Pas d'infection. Prélèvement de l'œil droit et de l'œil gauche.

★

Rat 15

(régime carencé en facteur A avec 0,025 d'extrait thyroïdien par jour)

Etat pondéral sensiblement stationnaire.

Pas de xérophtalmie (micro ou macroscopique).

Troubles du pelage.

Reprise de poids par substitution au 10^{me} jour du régime pain, lait au régime carencé, l'extrait thyroïdien étant maintenu.

Développement apparemment normal de l'animal (malgré 0,025 d'extrait thyroïdien par jour) jusqu'au 186^{me} jour.

23 décembre 1929: Poids initial 40 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

7^{me} jour: 37 grammes. Chute des poils des flancs. Examen ophtalmologique négatif.

10^{me} jour: Etat général précaire malgré une légère reprise de poids: 45 grammes.

Alopécie complète du dos et de la tête.

Examen oculaire négatif.

Substitution du régime pain, lait au régime carencé.

15^{me} jour: Etat général meilleur. L'alopécie persiste, mais les poils qui restent ont un meilleur aspect. Poids 58 grammes.

17^{me} jour: Etat général considérablement amélioré. *Repousse générale des poils.*

21^{me} jour: 77 grammes. Les poils ont repoussé. Très bon état général. Yeux normaux.

26^{me} jour: 93 grammes.

32 — 102 —

42 — 125 —

49 — 138 —

52 — 155 —

59 — 165 —

66 — 155 —

76 — 175 —

83 — 185 —

90 — 187 —

97 — 192 —

109^{me} jour : 185 grammes.

115 — 175 —

122 — 182 —

129 — 187 —

138 — 187 —

143 — 180 —

150 — 180 —

158 — 187 —

164 — 185 —

171 — 188 —

178 — 192 —

185 — 198 —

186 — , l'animal est sacrifié.

Poils secs. Examen oculaire
— négatif.

Autopsie : Aucune lésion organique apparente.

★

Rat 16

(régime carencé en facteur A avec 0,025 d'extrait thyroïdien
par jour)

Etat pondéral sensiblement stationnaire.

Xérophtalmie : Signes biomicroscopiques discrets au 18^{me}
jour.

Troubles du pelage.

Mort au 18^{me} jour.

23 décembre 1929 : Poids initial 40 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

7^{me} jour : 33 grammes. Mauvais état général. Examen ophtal-
mologique négatif.

12^{me} jour : 37 grammes. Etat général précaire. Alopecie
de la tête et de la région fessière. Yeux apparemment nor-
maux. Au biomicroscope, rien à signaler.

16 jour : 42 grammes. Alopecie complète de la tête, du dos
et des flancs.

18^{me} jour : Yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope légères nébulosités cornéennes.

Mort de l'animal. Poids 42 grammes.

Autopsie : Aucune lésion à signaler. Prélèvement des globes oculaires.

★

Rat 17

(régime complet avec 0,025 d'extrait thyroïdien par jour)

Accroissement pondéral normal. Bon état général.

Arrêt *immédiat* de l'accroissement pondéral par substitution au 10^{me} jour du régime (pain, lait) au régime carencé en facteur A (Pénau et Simonnet 1922 sans huile d'olive) au 12^{me} jour l'extrait thyroïdien étant maintenu.

Troubles du pelage.

Xérophtalmie : Pas de signes macroscopiques. Lésions biomicroscopiques de la cornée après 18 jours de régime carencé avec extrait thyroïdien.

Gonflement et rougeur des extrémités : cf acrodynie.

Mort de l'animal au 43^{me} jour.

23 décembre 1929 : Poids initial 40 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

7^{me} jour : 52 grammes. Excellent état général, rien aux yeux.

10^{me} jour : 60 grammes. (*Changement de régime*) pain, lait plus 0,025 d'extrait thyroïdien.

16^{me} jour : 57 grammes. Bon état général.

20^{me} jour : Yeux normaux. Poils ternes.

22^{me} jour : 58 grammes. Poils hérissés.

26^{me} jour : 62 grammes. Alopécie de la tête, poils agglutinés, examen oculaire négatif.

28^{me} jour : L'alopécie de la tête persiste. Yeux mi-clos. Au biomicroscope on constate au niveau des 2 cornées des nébulosités diffuses avec corpuscules arachnoïdiens plus visibles.

32^{me} jour : 65 grammes. On note toujours l'alopécie de la tête et une chute irrégulière des poils sur tout le corps.

Examen oculaire identique au précédent.

36^{me} jour : Rien apparemment du côté des yeux. Mais l'examen biomicroscopique de la cornée révèle :

A gauche, trouble léger diffus; la surface cornéenne, parfaitement régulière, est moins brillante, moins polie et les sécrétions sont irrégulières, plus épaisses et plus visqueuses par place. Nombreuses nébulosités, gris blanchâtres, paraissant situées dans les plans les plus superficiels de la cornée, peut-être dans les plans profonds de l'épithélium antérieur.

A droite, lésions identiques, mais encore plus accentuées; en particulier la surface épithéliale est irrégulière sans être franchement en voie de desquamation.

39^{me} jour (28^{me} jour de régime carencé): Poids 57 grammes.

Les poils ont repoussé. La marche est difficile. Les pattes antérieures rouges et tuméfiées font penser à un syndrome acrodynique. Yeux apparemment normaux. Examen biomicroscopique identique au précédent.

43^{me} jour (33^{me} jour de régime carencé): Mort de l'animal. 48 grammes.

Autopsie: Ni infection, ni ostéoporose, Prélèvement des globes oculaires.

★

Rat 18

(régime complet avec 0,025 d'extrait thyroïdien par jour)

Accroissement pondéral normal.

Excellent état général.

Mort accidentelle au 46^{me} jour.

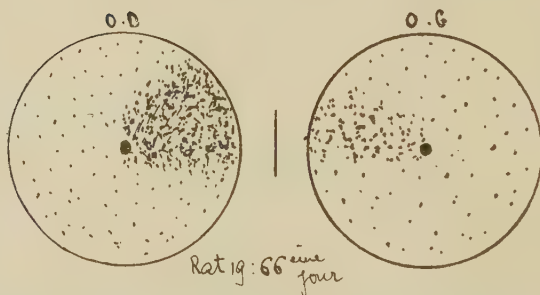
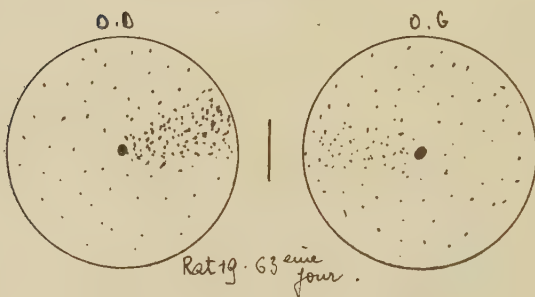
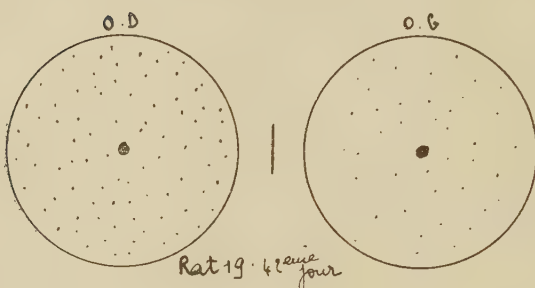
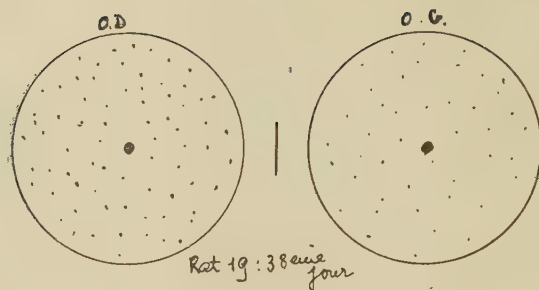
23 décembre 1929: Poids initial 40 grammes.

7^{me} jour: 57 grammes.

12	—	62	—	Excellent état général.
16	—	85	—	Rien aux yeux.
22	—	100	—	Pas de troubles du pelage.
26	—	105	—	
32	—	102	—	
39	—	127	—	
46	—	123	—	

L'animal est étouffé au cours d'un transport d'un service dans un autre.

★



Représentation schématique de quelques stades de l'évolution des lésions cornéennes du Rat 19, vues au biomicroscope.

Rat 19

(régime carencé en facteur A avec 10 gouttes de sirop de sucre par jour)

Arrêt de l'accroissement pondéral au 38^{me} jour.

Xérophthalmie: Signes microscopiques cornéens au 38^{me} jour. Signes macroscopiques au 63^{me} jour.

Troubles du pelage.

Mort au 70^{me} jour.

23 décembre 1929: Poids initial 35 grammes.

Examen biomicroscopique des cornées négatif.

7^{me} jour: 38 grammes.

12 — 45 grammes.

15 — 47 grammes. Chute des poils du cou.

17 — Examen oculaire toujours négatif.

21 — 52 — Alopecie de la tête.

25 — 55 — Repousse des poils de la tête. Examen oculaire négatif.

28 — Pelage normal. Examen oculaire négatif.

31 — 57 grammes. Bon état général. Examen oculaire négatif.

35 — Examen oculaire négatif.

38 — 60 grammes. Yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope, la transparence paraît légèrement diminuée.

42^{me} jour: Etat général moins bon. Pelage terne. Yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope, des deux côtés, mais surtout à droite, nébulosité diffuse et superficielle de la cornée.

45^{me} jour: Assez bon état général. Poils hérissés. Examen oculaire identique.

49^{me} jour: Etat oculaire identique.

52^{me} jour: 57 grammes. Assez bon état général. Chute des poils sur le flanc gauche. Etat oculaire identique.

56^{me} jour: Yeux apparemment normaux. Au biomicroscope, l'état oculaire s'est nettement modifié. Les lésions sont surtout accentuées à droite.

O. D.: Sécrétions visqueuses et irrégulières, trouble discret de la cornée, superficiel, uniformément réparti avec nébulosités grisâtres paraissant siéger dans les parties profondes de l'épithélium antérieur.

O. G.: Peu de modification des sécrétions; trouble très discret et uniforme. Peu ou pas de points grisâtres.

59^{me} jour : 60 grammes. Etat général médiocre. Yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope, lésions cornéennes très nettes surtout marquées à droite.

O. D.: Sécrétions fortement diminuées. Cornée sèche. Très nombreuses taches fines irrégulièrement disséminées et surtout abondantes à la partie interne et moyenne de la cornée. Ces lésions paraissent superficielles.

Au petit grossissement, la surface cornéenne est régulière, mais au fort grossissement, on se rend compte que la surface cornéenne est irrégulière et prête à s'ulcérer.

La fluorescéine prend nettement au niveau des lésions maximum.

O. G.: Très nombreuses taches grises irrégulièrement disséminées. Sécrétions diminuées.

63^{me} jour : Yeux bouffis, mi-clos. Depuis hier sécrétions conjonctivales abondantes.

O. D.: Cornée légèrement trouble avec surface sèche ayant perdu son brillant et son poli. Dans la portion interne du diamètre horizontal, infiltration gris blanchâtre.

O. G.: Lésions diffuses superficielles identiques, mais plus accentuées qu'à droite sans lésions localisées.

66^{me} jour : 48 grammes.

Paupières bouffies, œdématisées, rouges, fente palpébrale rétrécie. Sécrétions.

A l'œil nu, on voit que la cornée droite est ulcérée.

Au biomicroscope:

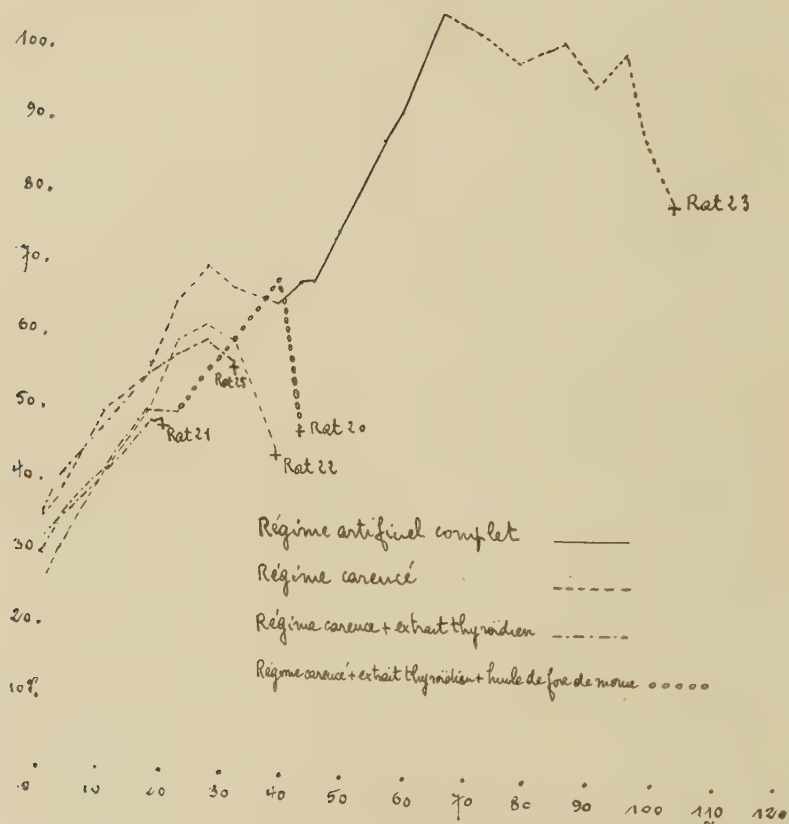
O. D.: Cornée trouble, sèche, ayant perdu son poli, avec nombreux points grisâtres superficiels. Dans la portion interne du diamètre horizontal, vaste zone trouble, irrégulière où les colorants prennent fortement. Pas de vaisseaux. Rien dans les plans profonds.

O. G.: Mêmes lésions beaucoup moins accentuées.

70^{me} jour: Mort de l'animal. Poids 40 grammes.

Autopsie: Hypertrophie nette du corps thyroïde. Ni infiltration, ni ostéoporose. Prélèvement du globe oculaire gauche.

COURBE DE POIDS



EXPÉRIENCE V

5 rats blancs d'une même portée (3 femelles et 2 mâles). Poids initial variant de 25 à 35 grammes. Obscurité. Pas d'aliment encombrant (papier filtre).

2 rats carencés en facteur A : Rat 22 et rat 23.

Régime Péneau et Simonnet 1922 sans adjonction d'huile d'olive.

3 rats carencés en facteur A et recevant 0,025 d'extrait thyroïdien par jour : Rat 20, rat 21, rat 25.

Rat 22 (carencé en facteur A)

Arrêt de croissance pondérale au 26^{me} jour.

Xérophtalmie : Signes cornéens microscopiques au 21^{me} jour. Signes macroscopiques au 35^{me} jour.

Troubles du pelage.

Mort au 38^{me} jour.

27 janvier 1930 : Poids initial 25 grammes.

Examen ophtalmologique négatif.

3^{me} jour : 32 grammes.

8 — Poils ternes. Légère chute des poils sur la tête.

10 — 42 grammes. Examen ophtalmologique négatif.

14 — —

17 — 50 grammes. —

Légère chute des poils sur le museau.

21 — Yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope, sécrétions plus visqueuses, trouble grisâtre de la cornée dans ses plans superficiels.

22^{me} jour : 60 grammes. Bon état général.

24^{me} jour : Au biomicroscope, les sécrétions sont surtout à gauche très nettement modifiées, irrégulièrement réparties, plus visqueuses.

26^{me} jour : 63 grammes. Pas d'alopécie.

28^{me} jour : Au biomicroscope, lésions de début surtout marquées à droite.

O. D.: Sécheresse, perte légère du poli, sécrétions en amas, très nombreuses et discrètes, taches grisâtres relativement fines et superficielles, irrégulièrement disséminées.

O. G.: Perte de transparence mal définie de la cornée.

31^{me} jour: 60 grammes. Au biomicroscope, à droite et à gauche, lésions nettes et identiques à celles notées précédemment à droite.

35^{me} jour: Yeux mi-clos. Quelques sécrétions. Au biomicroscope, des deux côtés, cornée sèche, légèrement trouble avec lésions localisées au niveau de la portion interne du diamètre horizontal de la cornée: miroitement irrégulier, surface grenue en éclairage indirect, aspect blanchâtre en éclairage direct, épithélium en voie d'ulcération, rien dans les plans postérieurs.

38^{me} jour: Mort de l'animal. Poids 45 grammes.

Autopsie: Ni infection, ni ostéoporose. Corps thyroïde hypertrophié. Prélèvement de l'œil droit.



Rat 23 (carencé en facteur A)

Arrêt de croissance pondérale au 26^{me} jour.

Xérophtalmie: Signes cornéens microscopiques, 28^{me} jour.
Signes macroscopiques, 35^{me} jour.

Troubles du pelage.

Guérisson des troubles oculaires et généraux par injections sous-cutanée d'huile de foie de morue faites à partir du 38^{me} jour.

Suppression des injections d'huile de foie de morue au 67^{me} jour.

Deuxième xérophtalmie.

Mort au 102^{me} jour d'expérience.

27 janvier 1930: Poids initial 35 grammes.

Examen cornéen biomicroscopique négatif.

4^{me} jour: 37 grammes.

8^{me} jour: Examen ophtalmologique négatif.

10^{me} jour: 50 grammes. Alopécie de la tête et de la région interfessière.

14^{me} jour : Repousse des poils dans la région interfessière.
Examen ophtalmologique négatif.

17^{me} jour : 55 grammes. Repousse générale des poils qui sont termes et agglutinés.

21^{me} jour : Yeux normaux.

22 — 65 grammes. Bon état général.

24 — Examen ophtalmologique négatif.

26 — 70 grammes. Poils secs et hérissés.

28 — Yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope :

O. D. : Lésions de début, perte du poli de l'épithélium, aspect légèrement sec et grenu avec trouble superficiel.

O. G. : Aspect presque normal.

31^{me} jour : 67 grammes. Des 2 côtés, au biomicroscope, peu de modification des sécrétions et du poli. Perte légère de la transparence des plans superficiels avec quelques points gris blanchâtre.

35^{me} jour : Yeux mi-clos, quelques sécrétions.

Au biomicroscope :

O. D. : Cornée uniformément grise, sèche, avec ulcère superficiel minime dans la portion interne du diamètre horizontal de la cornée.

O. G. : Mêmes lésions, mais moins accentuées.

38^{me} jour : 65 grammes. A partir de ce jour, on fait quotidiennement une injection sous-cutanée d'huile de foie de morue non stérilisée (avec une seringue à tuberculine), trois ou quatre petites divisions, soit environ 3 /100^{es} de centimètre cube.

39^{me} jour : Au biomicroscope, état stationnaire des lésions cornéennes qui paraissent peut-être même un peu améliorées.

O. D. : Lésions toujours plus accentuées qu'à gauche. L'ulcération persiste sensiblement identique sous forme d'excoriations très fines superficielles. Tout autour, très légère infiltration grisâtre superficielle, beaucoup moins accentuée qu'auparavant.

O. G. : La cornée est transparente sauf au point des lésions maximum où l'on note encore une irrégularité de l'épithélium légèrement excorié.

42^{me} jour : Alopécie de la tête. Au biomicroscope, amélioration notable. Des 2 côtés, cornée toujours un peu sèche. Les

lésions localisées ont presque complètement disparu ; toutefois, il persiste un trouble grisâtre pommelé, discret, paraissant situé dans les plans profonds de l'épithélium.

43^{me} jour : 68 grammes.

45 — 68 grammes. Etat général médiocre, poils rares.

46 — Examen ophtalmologique identique au précédent si ce n'est que l'on note une amélioration légère de la transparence à gauche.

48^{me} jour : 75 grammes.

L'amélioration se poursuit. Au biomicroscope, il ne persiste plus qu'un trouble discret de la transparence avec trouble maximum au niveau de la portion interne du diamètre horizontal de la cornée.

52^{me} jour : 80 grammes.

Depuis 14 jours on a fait quotidiennement les injections d'huile de foie de morue. Le poids a passé de 50 à 80 grammes. L'état général est meilleur. Repousse des poils.

53^{me} jour :

Au biomicroscope, lésions très peu marquées, trouble discret diffus à peine perceptible et persistance d'une tache linéaire gris blanchâtre, surtout nette à gauche. Lésions très discrètes, mais indubitables.

56^{me} jour : 87 grammes.

Cornées normales à l'œil nu et au biomicroscope. (Les lésions localisées elles-mêmes ont disparu).

59^{me} jour : 92 grammes. Pelage normal.

60 — Pas de lésions oculaires.

63 — — —

65 — 105 grammes. Pelage normal.

66 — *Suppression des injections d'huile de foie de morue.*
Examen ophtalmologique négatif.

69^{me} jour : Au biomicroscope, sécrétions irrégulières, un peu épaisses, aussi bien à droite qu'à gauche. En éclairage très oblique, on voit une ligne blanchâtre horizontale dans la région des lésions maximum notées précédemment.

Est-ce là une lésion cicatricielle qui aurait passé inaperçue aux examens antérieurs ou est-ce une lésion nouvelle qui vient de se former ? Il ne paraît pas possible de trancher.

72^{me} jour : 103 grammes. Bon état général. Des 2 côtés,

cornée trouble où l'on ne retrouve plus les lésions ci-dessus décrites. Peut-être ont-elles disparu dans le trouble gris uniforme que présente actuellement la cornée.

78^{me} jour : 98 grammes.

85 — 102 —

90 — 95 —

94 — 100 —

96 — 89 —

98 — : Bouffissure des extrémités distales des membres ;
rougeur, acrodynie.

Examen biomicroscopique : Lésions cornéennes discrètes mais incontestables ; trouble diffus grisâtre avec petites taches plus foncées paraissant relativement superficielles.

102^{me} jour : Mort de l'animal. Poids 80 grammes.

Autopsie.

★

Rat 20 (régime carencé en facteur A avec 0,025 d'extrait
thyroïdien par jour)

Arrêt de croissance pondérale au 17^{me} jour.

Légers troubles du pelage.

Xérophtalmie (microscopique douteuse) au 21^{me} jour.

Adjonction de 2 gouttes d'huile de foie de morue par jour
à partir du 23^{me} jour.

Reprise de l'accroissement pondéral du 23^{me} au 38^{me} jour.

Inefficacité de l'huile de foie de morue pour empêcher l'apparition des lésions oculaires.

Xérophtalmie : Signes cornéens biomicroscopiques au 28^{me}
jour, après 6 jours d'huile de foie de morue.

Mort au 42^{me} jour.

27 janvier 1930 : Poids initial 30 grammes.

Examen cornéen biomicroscopique négatif.

3^{me} jour : 35 grammes.

10 — 42 grammes. Légère chute des poils sur le museau. Examen oculaire négatif.

17^{me} jour : 50 grammes. Examen oculaire négatif.

21 — Yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope, peut-être sécrétions plus abondantes, plus irrégulières, plus visqueuses.

22^{me} jour : 50 grammes. Etat général précaire.

On donne à partir de ce jour deux gouttes d'huile de foie de morue en plus de l'extrait thyroïdien.

24^{me} jour : Examens oculaire identique.

26^{me} jour : 55 grammes. Etat général précaire. Pas d'alopécie.

28^{me} jour : Au biomicroscope, on est surpris de constater des lésions cornéennes discrètes : trouble mal définissable des plans antérieurs des 2 cornées avec, à gauche, une petite tache blanc grisâtre, allongée, relativement très superficielle, située au niveau de la portion interne du diamètre horizontal de la cornée.

31^{me} jour : 60 grammes. Pattes gonflées et rouges ; acro-dynie (?). Examens oculaires identiques.

35^{me} jour : Au biomicroscope :

O. G. : Sécrétions nettement modifiées, irrégulièrement réparties, épaisses et visqueuses par place. Perte du poli, du brillant épithélial. Trouble cornéen grisâtre, diffus, relativement superficiel. Les lésions localisées notées précédemment se sont accentuées, donnant l'impression que les cellules superficielles sont boursoufflées sans qu'il existe la dislocation cellulaire préulcéreuse ordinairement notée.

38^{me} jour : 68 grammes. Etat général toujours très précaire. L'animal marche en sautillant. Bouffissure et rougeur des extrémités avec ulcérations du type acrodynique. Alopécie. Museau rouge. Diarrhée.

39^{me} jour : Examen biomicroscopique identique au précédent.

42^{me} jour : Mort. 48 grammes.

Autopsie : Ni infection, ni ostéoporose. Prélèvement des globes oculaires droit et gauche.

★

Rat 21 (Régime carencé en facteur A avec 0,025 d'extrait thyroïdien par jour)

La mort accidentelle de l'animal au 21^{me} jour a empêché de constater l'évolution classique.

Jusqu'au 21^{me} jour, pas de troubles du pelage, pas de xérophtalmie.

27 janvier 1930 : Poids initial 32 grammes.

Examen cornéen biomicroscopique négatif.

3^{me} jour : 35 grammes. Bon état général.

10 — 42 —

17 — 48 — Examen oculaire négatif.

21^{me} jour : L'animal est étouffé au cours du transport d'un service dans un autre.

★

Rat 25 (régime carencé en facteur A avec 0,025 d'extrait thyroïdien par jour)

Arrêt de l'accroissement pondéral au 26^{me} jour.

Xérophtalmie : Signes cornéens biomicroscopiques au 28^{me} jour.

Troubles du pelage.

Mort au 31^{me} jour.

27 janvier 1930 : Poids initial 35 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

3^{me} jour : 40 grammes. Pelage normal.

10 — 47 —

17 — 55 — Examen oculaire négatif.

22 — 58 — Poils hérissés.

24 — Examen oculaire normal.

Toutefois, les sécrétions semblent moins abondantes et plus irrégulièrement réparties.

26^{me} jour : 60 grammes. Alopecie de la tête. Poils secs et hérissés. Pattes gonflées et rouges (cf acrodynie).

28^{me} jour : Au biomicroscope, incontestablement, aujourd'hui, à gauche, lésions de début : sécrétions irrégulières en paquets avec sécheresse et perte du poli de la zone miroitante antérieure. Au niveau de la portion interne du diamètre horizontal de la cornée et légèrement au dessus de celui-ci, la surface épithéliale est légèrement gaufrée, irrégulière, entourée d'une zone de nébulosités grisâtres, discrètes.

O. D. : Peu de chose, troubles du poli et trouble mal définissable de la cornée.

31^{me} jour : 57 grammes.

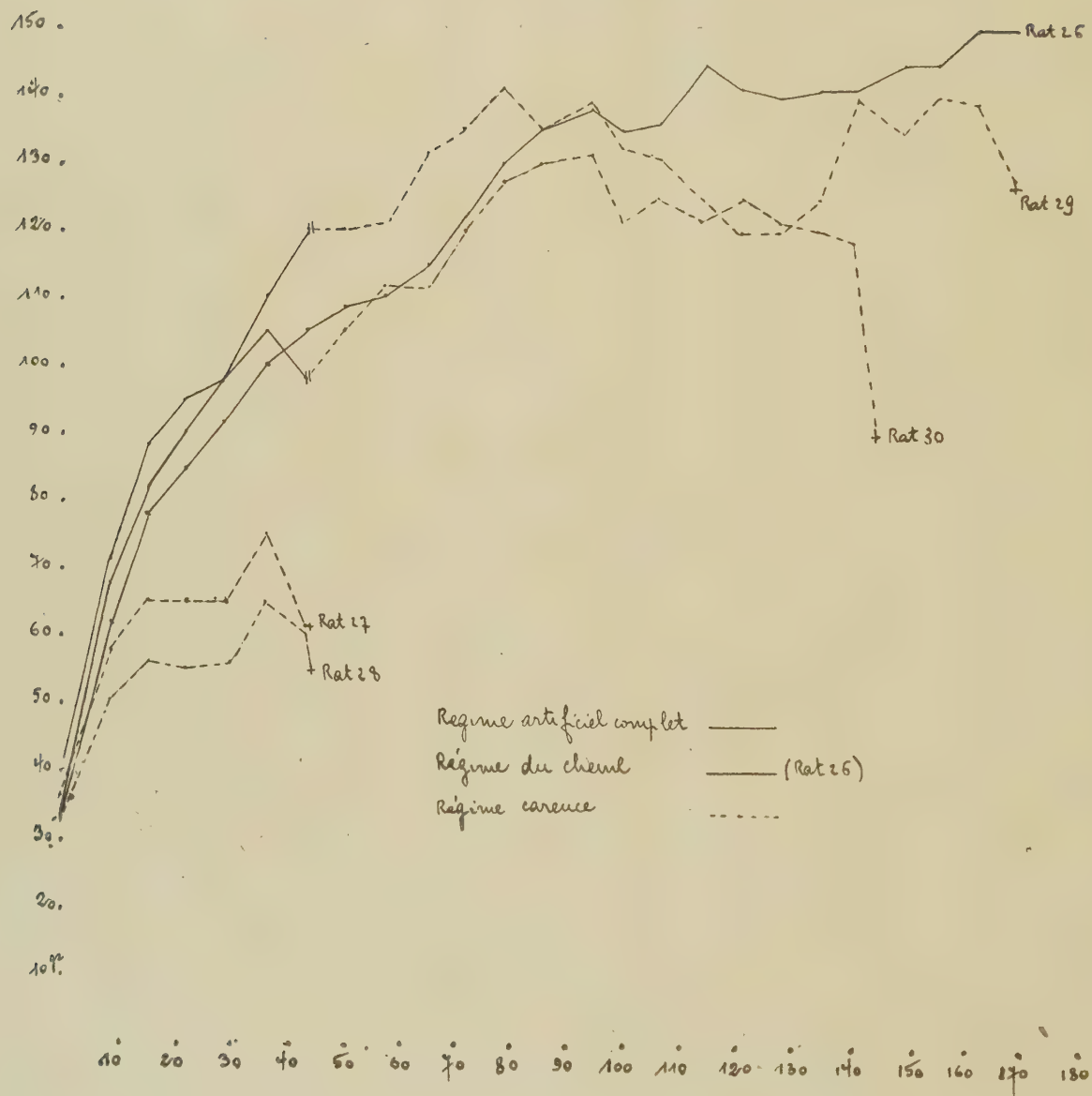
O. G. : Grosses lésions ; cornée trouble avec, au niveau du maximum des lésions, vaste zone ulcérée très superficielle.

O. D. : Etat identique qu'à gauche en moins accentué.

Mort de l'animal.

Autopsie : Prélèvement des globes oculaires droit et gauche.

COURBE DE POIDS DE L'EXPÉRIENCE VI



EXPÉRIENCE VI

5 rats blancs, femelles issues d'une même portée. Poids initial variant de 32 à 37 grammes. Obscurité.

1 rat témoin : Rat 26.

Régime complet : pain et lait ad libitum.

1 rat témoin : Rat 29.

Régime carencé en facteur A (Simonnet 1923) avec papier filtre et une goutte d'huile de foie de morue par jour.

1 rat témoin : Rat 30.

Régime carencé en facteur A (Simonnet 1923) avec papier filtre et deux gouttes d'huile de foie de morue par jour.

2 rats carencés : Rat 27 et rat 28.

Régime carencé en facteur A (Simonnet 1923) avec papier filtre.

Rat 26 (témoin, régime pain et lait)

Excellent état général.

Aucune modification oculaire.

Accroissement pondéral régulier, mais inférieur à celui des témoins recevant régime carencé avec huile de foie de morue.

Voir l'évolution pondérale sur la courbe de poids des rats de l'expérience VI.

★

Rat 27 (carencé en facteur A)

Arrêt de l'accroissement pondéral.

Xérophthalmie : Signes cornéens biomicroscopiques au 31^{me} jour. Signes macroscopiques au 41^{me} jour.

Aucun trouble du pelage.

Mort au 43^{me} jour.

4 février 1930 : Poids initial 35 gramme..

Examen cornéen biomicroscopique négatif.

9^{me} jour : 57 grammes.

16 — 65 — Examens oculaires négatifs.

23 — 65 * —

30 — 65 — Très bon état général.

31 — Au biomicroscope :

O. G. : Sécrétions diminuées, en grumeaux très fins. Cornée un peu sèche et légèrement trouble dans ses plans superficiels.

O. D. : Lésions identiques, mais légèrement plus accentuées.

34^{me} jour : Lésions biomicroscopiques cornéennes identiques.

37 — 75 grammes.

38 — Au biomicroscope, lésions un peu plus accentuées, sécrétions irrégulières avec maximum de localisation pour l'œil gauche au niveau de la portion *externe* du diamètre horizontal. La fluorescéine, en ce point, ne prend pas franchement.

41^{me} jour : O. G. mi-clos et larmoyant à la loupe de Berger, pas de modifications nettes de la cornée.

Au biomicroscope, trouble superficiel de la cornée. Les lésions localisées ont plutôt diminué.

O. D. : Cornée sèche à la loupe.

Au biomicroscope, surface sèche, plans superficiels un peu troubles.

43^{me} jour : 62 grammes. Mort de l'animal.

Autopsie : Pelage toujours normal. Ostéoporose.

★

Rat 28 (carencé en facteur A)

Arrêt de l'accroissement pondéral.

Xérophtalmie : Signes cornéens biomicroscopiques au 31^{me} jour. Signes macroscopiques au 42^{me} jour.

Aucun trouble du pelage.

Mort au 45^{me} jour.

4 février 1930 : Poids initial 33 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

9^{me} jour : 50 grammes.

16 — 57 —

23^{me} jour : 55 grammes.

30 — 57 — Très bon état général.

31 — Au biomicroscope, pas de modification appréciable des sécrétions, mais très léger trouble de la transparence de la cornée.

34^{me} jour : Lésions identiques.

37 — 65 grammes. Lésions légèrement accentuées, aspect sec avec trouble très net à l'œil droit au niveau de la portion interne du diamètre horizontal. La fluorescéine ne prend pas en ce point.

41^{me} jour : Examen identique au précédent ; pas d'aggravation bien sensible.

42^{me} jour : Œil mi-clos à droite avec sécrétions abondantes.

43 — Blépharospasme. Poids 60 grammes.

44 — Mort.

Autopsie : Pas d'infection. Ostéoporose nette. Prélèvement de l'œil droit et de l'œil gauche ; fixation au bichromate formol.

★

Rat 29 (régime carencé en facteur A avec une goutte d'huile de foie de morue par jour)

Accroissement pondéral excellent.

Aucune manifestation oculaire.

Suppression de l'huile de foie de morue au 44^{me} jour d'expérience.

Longue phase de précarence.

Xérophtalmie (évolution à éclipse) des signes biomicroscopiques) : Signes cornéens biomicroscopiques au 98^{me} jour après 54 jours de régime carencé. Signes macroscopiques après 120 jours de régime carencé.

Guérison par adjonction d'huile de foie de morue (deux gouttes par jour) au 170^{me} jour d'expérience.

L'animal guéri est sacrifié au 177^{me} jour d'expérience.

4 février 1930 : Poids initial 37 grammes.

Examen cornéen biomicroscopique négatif.

9^{me} jour : 72 grammes.

16 — 88 —

23 — 95 —

Bon état général.

30 — 97 —

Examen oculaire négatif.

37 — 110 —

44 — 120 —

Suppression de l'huile de foie de morue.

51 — 120 —

Bon état général.

58 — 122 —

Examen oculaire négatif.

66 — 132 —

72 — 135 —

79 — 142 —

86 — 135 —

95 — 138 —

98 — Examen oculaire biomicroscopique : trouble discret de la transparence cornéenne des 2 côtés.

100^{me} jour : 133 grammes. Excellent état général.

101 — Examen ophtalmologique identique au précédent.

107^{me} jour : 132 grammes.

108 — Examen ophtalmologique identique.

111 — Les yeux sont apparemment normaux et, même avec la loupe de Berger, il est impossible de dire si la cornée est malade.

Au biomicroscope, lésions cornéennes indubitables et nettement prédominantes dans la partie interne du diamètre horizontal de la cornée ; épithélium trouble légèrement surélevé, sous forme d'une tache linéaire et plus accentuée sur la cornée gauche. Tout autour de cette lésion maximum, halo grisâtre s'estompant rapidement.

115^{me} jour : Poids 125 grammes. Bon état général.

Les lésions biomicroscopiques ont certainement diminué. En particulier les lésions localisées, allongées en bande, notées précédemment, ont disparu. Il persiste, par contre, un trouble diffus grisâtre, relativement superficiel.

118^{me} jour : O. G. : Trouble discret superficiel régulièrement réparti avec aspect nettement plus sec de la surface miroitante antérieure, qui a perdu son aspect chatoyant, régulier ; les sécrétions sont irrégulièrement réparties.

O. D.: Même aspect, mais, en plus, lésions très nettement accentuées dans la zone critique. En éclairage direct, aspect de taches grisâtres superficielles; surface épithéliale irrégulière. Cette irrégularité de la surface apparaît surtout nettement en diaphanoscopie. En somme, les lésions sont aujourd'hui les mêmes qu'au 111^{me} jour, mais l'examen du 115^{me} jour montre bien que dans l'intervalle de ces deux examens il y a eu une régression des lésions.

121^{me} jour: 120 grammes. Poils hérissés. Yeux apparemment normaux.

122^{me} jour: Toujours rien à l'œil nu et à la loupe.

Au biomicroscope, à droite et à gauche, sécrétions nettement modifiées, irrégulièrement réparties, épithélium sec; trouble diffus de la cornée avec, au niveau de la portion interne du diamètre horizontal, tache blanchâtre superficielle.

126^{me} jour: Yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope, les lésions ont nettement diminué, bien que le régime n'ait pas changé. Cornée toujours trouble uniformément, mais surface antérieure lisse et presque normale. Les lésions localisées se sont aussi bien atténuées.

128^{me} jour: 120 grammes. Poils hérissés.

129 — Yeux apparemment normaux. Les lésions biomicroscopiques se sont légèrement accentuées et semblent égales à celles notées à l'examen du 122^{me} jour.

132^{me} jour: Etat cornéen identique.

135 — 125 grammes. Poils secs.

136 — Yeux apparemment normaux.

Au biomicroscope, les lésions cornéennes se sont atténuées au point qu'on peut les considérer comme presque complètement disparues.

139^{me} jour: Au biomicroscope, les lésions restent très légères.

Excision à gauche d'une languette du bord libre de la paupière inférieure dans sa portion externe.

142^{me} jour: 140 grammes.

143 — Au biomicroscope:

O. G.: Sécrétions irrégulières. Cornée sèche, mate, avec, en plus, aspect irrégulier et grenu de sa surface.

Trouble superficiel gris blanchâtre.

O. D.: La cornée de ce côté, par contre, a toujours un

trouble très discret, comparable à celui noté aux précédents examens.

146^{me} jour : Au biomicroscope, les lésions notées à gauche sont en voie d'amélioration, à droite, état stationnaire.

150^{me} jour : 135 grammes. Au biomicroscope, toujours peu de chose à droite et à gauche.

155^{me} jour : Au biomicroscope, à droite et à gauche, en lumière diffuse, miroitement irrégulier de la surface cornéenne. Dans ses plans superficiels, la cornée est nettement trouble, gris blanchâtre.

156^{me} jour : 140 grammes.

158 — Au biomicroscope, sécrétions un peu irrégulières. Epithélium parfaitement normal à sa surface; trouble grisâtre superficiel manifeste.

162^{me} jour : Examen biomicroscopique identique.

163 — 138 grammes.

164 — Les paupières sont bouffies. Grosses sécrétions surtout à gauche.

Au biomicroscope, grosses sécrétions, aspect sec de l'épithélium, trouble diffus.

167^{me} jour : Paupières bouffies surtout à gauche. A l'œil nu, la cornée gauche paraît normale, si ce n'est qu'on distingue dans sa portion inférieure une tache brunâtre.

Au biomicroscope :

O. G. : Cornée uniformément trouble et épaissie. Au centre de la cornée, ce trouble est fortement accentué et il existe une perforation de la cornée avec hernie de l'iris et fistule de l'humeur aqueuse.

O. D. : Cornée sèche, trouble, avec maximum des lésions au niveau de la portion interne du diamètre horizontal de la cornée.

168^{me} jour : A gauche, destruction de la cornée.

A droite, au biomicroscope, cornée trouble avec ulcérations microscopiques.

170^{me} jour : 128 grammes. On donnera deux gouttes d'huile de foie de morue par jour à partir d'aujourd'hui.

177^{me} jour : Amélioration considérable. Au biomicroscope :

O. G. : Leucôme adhérent, vascularisé, épithélialisé. Chambre antérieure reformée.

O. D.: La cornée est encore trouble, grisâtre dans sa profondeur, surtout au niveau des anciennes lésions maximum. Mais la surface épithéliale est normale, brillante, polie, régulière.

Sacrifice de l'animal.

Autopsie: Pas d'infection. Prélèvement des globes oculaires droit et gauche.

★

Rat 30 (régime carencé en facteur A avec deux gouttes d'huile de foie de morue par jour).

Bon accroissement pondéral.

Aucune manifestation oculaire.

Suppression de l'huile de foie de morue au 44^{me} jour d'expérience.

Longue phase de précarence.

Xérophthalmie: lésions cornéennes biomicroscopiques après 79 jours de régime carencé (123^{me} jour d'expérience). Lésions macroscopiques après 93 jours de régime carencé (137^{me} jour d'expérience).

Mort de l'animal au 146^{me} jour.

4 février 1930: Poids initial 32 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée.

9^{me} jour: 67 grammes

16 — 83 —

23 — 90 —

30 — 97 —

37 — 105 —

44 — 98 —

} Bon état général
Examen oculaire négatif.

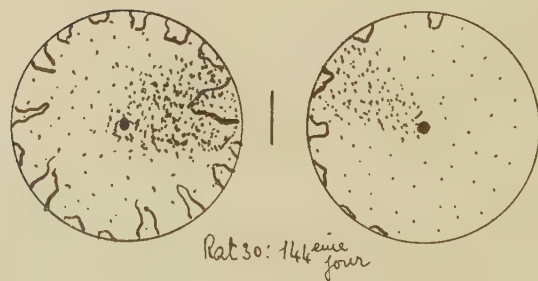
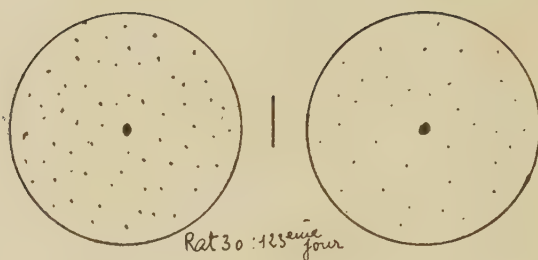
Suppression de l'huile de foie de morue.

45^{me} jour: examen ophtalmologique négatif.

48 — examen ophtalmologique négatif. Toutefois, on peut noter au biomicroscope de légères modifications dans la disposition de la couche de mucus et de larmes qui est un peu irrégulière.

51^{me} jour: 105 grammes.

52 — Etat oculaire identique.



Représentation schématique de quelques stades
de l'évolution des lésions cornéennes du Rat 30,
vues au biomicroscope.

55^{me} jour : Etat oculaire identique.

58 — . 112 grammes.

59 — Etat oculaire identique.

62 — Etat oculaire identique.

66 — 112 grammes. Très bon état général.

Au biomicroscope, les sécrétions paraissent plus épaisses que normalement et irrégulièrement réparties surtout à droite. De ce côté il semble bien que la cornée soit légèrement trouble.

72^{me} jour : 120 grammes.

79 — 127 —

86 — 130 —

95 — 132 —

98 — Etat oculaire identique.

100 — 122 grammes. Excellent état général.

101 — Etat oculaire identique.

105 — — —

108 — 125 grammes.

109 — Etat oculaire identique.

112 — — —

116 — 122 grammes. Très bon état général. Examen oculaire identique.

119 — Examen oculaire identique.

122 — 125 grammes.

123 — Au biomicroscope :

O. D. : Sécrétions irrégulières. Cornée légèrement mais nettement trouble et grise dans ses plans superficiels.

O. G. : Lésions moins accentuées, cependant lésions de carence indubitables.

129^{me} jour : 122 grammes. Pelage normal.

130 — Examen oculaire identique.

133 — — —

136 — 120 grammes. Bon état général.

137 — Diminution de la fente palpébrale. Bouffissure des paupières. Quelques sécrétions.

Au biomicroscope : Sécrétions irrégulières en amas, cornée très trouble, grisâtre, d'aspect grenu et sec surtout dans la moitié antéro-supérieure.

140^{me} jour : Les signes macroscopiques n'ont pas augmenté.

au contraire les signes microscopiques se sont fortement accentués; des deux côtés cornée trouble.

O. D. Sécheresse de l'épithélium avec trouble surtout des plans superficiels et maximum des lésions dans la portion interne du diamètre horizontal de la cornée (épithélium irrégulier sans ulcération importante), mais surtout vascularisation relativement superficielle partant du limbe en rayons de roue et en anses au niveau des lésions maximum.

O. G. : Même disposition, mais moins accentuée, pas d'ulcère, deux ou trois petites anses vasculaires très courtes.

143^{me} jour : 117 grammes. Yeux très bouffis, grosses sécrétions, poils secs et ternes.

144^{me} jour : A l'éclairage latéral dans la chambre noire on voit parfaitement à l'œil nu une opacité grise allongée dans la portion interne du diamètre horizontal de la cornée.

Au biomicroscope : Des deux côtés, et surtout à droite, cornée trouble, grise, sèche avec maximum des lésions toujours au même endroit sous forme d'une grosse tache grise arrondie le trouble va s'atténuant. Bien que lésion intense, ce n'est pas une ulcération vraie, mais plutôt une importante desquamation superficielle. Les colorants prennent. Très nombreuses anses vasculaires émergeant de tous les points de la circonférence limbique relativement superficielles.

Cornée nettement épaissie.

146^{me} jour : Mort de l'animal. Poids 92 grammes.

Autopsie : Pas d'infection. Pas d'ostéoporose.

EXPÉRIENCE VIII

7 rats blancs (4 mâles et 3 femelles) issus d'une même portée.
Poids variant initial de 35 à 47 grammes. Obscurité.

1 rat témoin: Rat 41.

Régime complet, pain et lait ad libitum.

6 rats carencés en facteur A: Rat 42, rat 43, rat 44, rat 45, rat 46, rat 47.

Régime Simonnet 1923 et papier filtre.

Rat 41 (témoin, régime complet pain et lait).

Excellent état général.

Aucune modification oculaire.

Accroissement pondéral régulier, voir courbe de poids des rats de l'expérience VIII.

★

Rat 42 (carencé en facteur A).

Arrêt de l'accroissement pondéral.

Xérophtalmie (signes microscopiques au 29^e jour et macroscopique au 41^{me} jour).

Œil droit: traumatisme cornéen au 20^{me} jour d'expérience n'ayant déterminé aucune lésion grave immédiate de la cornée.

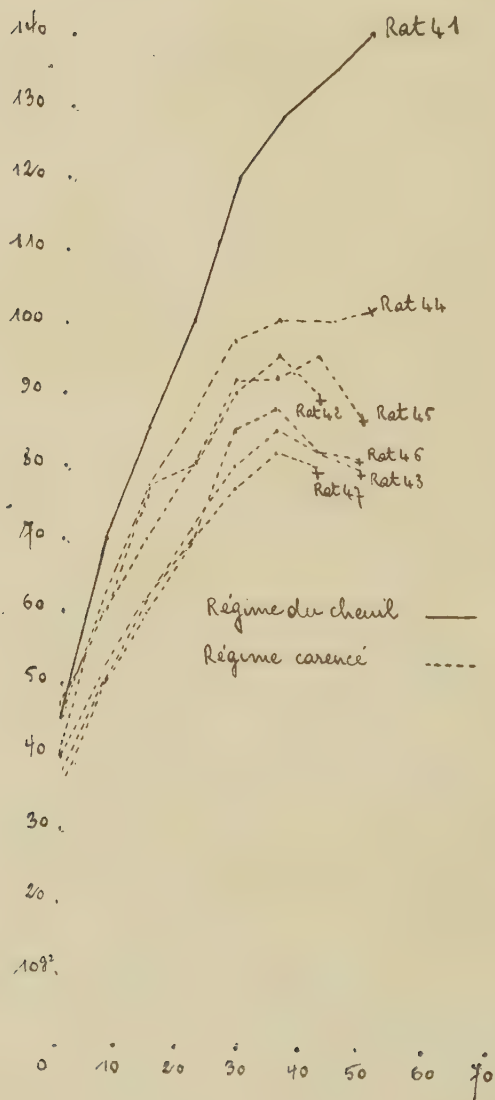
Au moment où l'œil gauche (non traumatisé) présente des signes cornéens biomicroscopiques de carence A, évolution suraiguë de même type que celles ci-dessus décrites de kératomalacie. Staphylôme.

Œil gauche: Lésions cornéennes visibles au biomicroscope au 29^{me} jour, suivies de lésions plus graves, à siège anormal (central), aspect sec, opacité cornéenne marquée avec vascularisation périphérique. Ulcérations minimes.

Pas de troubles du pelage.

Animal sacrifié au 42^{me} jour d'expérience.

COURBE DE POIDS



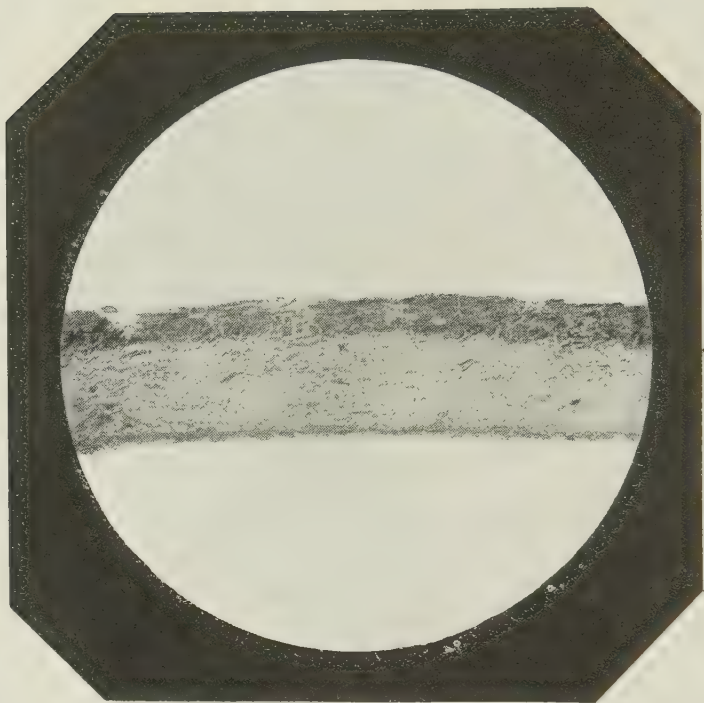


Fig. 1

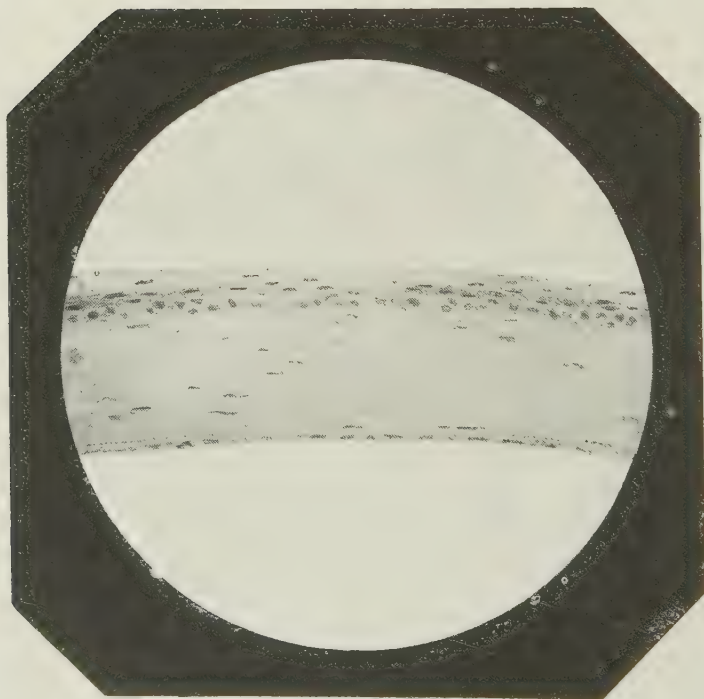


Fig. 2

Fig. 1. Cornée normale de rat.

(Le flou de la microphotographie tient à la minceur insuffisante de la coupe).

Fig. 2. Coupe histologique de la cornée du rat 45 (O. G.) pratiquée au stade de lésions biomicroscopiques de début. Absence de lésions histologiques : pas d'inflammation, pas de modification épithéliale (pas d'hyperkératinisation de l'épithélium antérieur).

On note seulement comparativement à la cornée normale (technique histologique et photographique étant identiques) un épaissement global de la cornée de $1/5$ environ qui semble traduire un certain degré d'œdème expliquant le trouble cornéen bien visible au biomicroscope.

10 juin 1930: Poids initial 40 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée:

7^{me} jour: 62 grammes.

14 — 77 grammes.

20 — Voulant voir si la kératomalacie peut se développer après occlusion des paupières et n'ayant jamais pu obtenir de blepharorrhaphie qui tienne même après avivement des paupières, nous tentons la *fermeture des paupières au collodion du côté droit seulement*.

21^{me} jour: 80 grammes.

25 — l'œil droit s'est ouvert. Plaie periorbitaire ayant duré deux jours.

28^{me} jour: 90 grammes.

29 — L'œil droit ne semble pas plus atteint que le gauche. Des deux côtés, au biomicroscope, on note des lésions cornéennes discrètes: cornée trouble blanc grisâtre de façon diffuse.

32^{me} jour: Au biomicroscope:

O. D. (côté où la blepharorrhaphie a été faite): gros ulcères avec cornée opacifiée en totalité tout autour. Il est intéressant de noter combien l'état de l'œil s'est rapidement aggravé dans ces trois derniers jours.

O. G.: Cornée légèrement trouble. Epithelium sec grenu, desquamant.

35^{me} jour: 95 grammes. Destruction de la cornée à droite

36^{me} jour:

A droite la cornée s'élimine peu à peu.

A gauche, à l'œil nu, les sécrétions semblent un peu augmentée et la surface cornéenne très légèrement mate à jour frisant. Au biomicroscope, cornée trouble et sèche avec grosses lésions dans la portion inférieure de la cornée, épithélium blanc grisâtre, sec, granité, *gonflé* avec légères desquamations sans ulcérations vraies.

38^{me} jour:

O. D.: Large et proéminent staphylome central. Quelques sécrétions.

O. G.: Etat biomicroscopique sensiblement identique, sauf que les lésions maxima se sont largement étendues.

41^{me} jour: Cornée visiblement malade à l'œil nu à gauche.

10 juin 1930: Poids initial 40 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée:

7^{me} jour: 62 grammes.

14 — 77 grammes.

20 — Voulant voir si la kératomalacie peut se développer après occlusion des paupières et n'ayant jamais pu obtenir de blepharorrhaphie qui tienne même après avivement des paupières, nous tentons la *fermeture des paupières au collodion du côté droit seulement*.

21^{me} jour: 80 grammes.

25 — l'œil droit s'est ouvert. Plaie periorbitaire ayant duré deux jours.

28^{me} jour: 90 grammes.

29 — L'œil droit ne semble pas plus atteint que le gauche. Des deux côtés, au biomicroscope, on note des lésions cornéennes discrètes: cornée trouble blanc grisâtre de façon diffuse.

32^{me} jour: Au biomicroscope:

O. D. (côté où la blepharorrhaphie a été faite): gros ulcères avec cornée opacifiée en totalité tout autour. Il est intéressant de noter combien l'état de l'œil s'est rapidement aggravé dans ces trois derniers jours.

O. G.: Cornée légèrement trouble. Epithelium sec grenu, desquamant.

35^{me} jour: 95 grammes. Destruction de la cornée à droite

36^{me} jour:

A droite la cornée s'élimine peu à peu.

A gauche, à l'œil nu, les sécrétions semblent un peu augmentée et la surface cornéenne très légèrement mate à jour frisant. Au biomicroscope, cornée trouble et sèche avec grosses lésions dans la portion inférieure de la cornée, épithélium blanc grisâtre, sec, granité, *gonflé* avec légères desquamations sans ulcérations vraies.

38^{me} jour:

O. D.: Large et proéminent staphylome central. Quelques sécrétions.

O. G.: Etat biomicroscopique sensiblement identique, sauf que les lésions maxima se sont largement étendues.

41^{me} jour: *Cornée visiblement malade à l'œil nu à gauche.*

Cornée opaque au centre avec, à la périphérie, une zone très vascularisée. La cornée est augmentée de volume, son épithélium est sec et irrégulier.

Il convient de remarquer: 1° le siège central des lésions; 2° la couronne de vaisseaux interstitiels, superficiels; 3° l'absence de grosses ulcérations; l'épithélium est sec et présente en éclairage par diaphanoscopie une sorte de buée. La fluorescéine prend à peine.

42^{me} jour: 90 grammes.

L'examen biomicroscopique de l'œil gauche montre les mêmes lésions que précédemment avec, peut-être en plus, de très fines ulcérations réduites au minimum.

Animal sacrifié. Prélèvement de la cornée gauche, fixation au formol salé à 10 %.

★

Rat 43 (carencé en facteur A).

Arrêt de l'accroissement pondéral.

Xérophtalmie.

Œil droit: au 7^{me} jour, ablation d'une parcelle du bord ciliaire à la partie médiane de la paupière inférieure: les lésions cornéennes n'apparaissent pas plus vite, mais elles sont plus graves.

Œil gauche: signes cornéens biomicroscopiques au 24^{me} jour.

Pas de troubles du pelage.

Guérison des lésions par administration de deux gouttes de carotène par jour à partir du 43^{me} jour.

Animal sacrifié au 51^{me} jour.

10 juin 1930: Poids initial 35 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée.

7^{me} jour: 50 grammes. O. D.: ablation d'une parcelle du bord ciliaire à la partie moyenne de la paupière inférieure.

14^{me} jour: 62 grammes.

20 — Au biomicroscope, pas de modifications nettes, peut-être cependant et également des deux côtés, transparence un peu moins bonne.

21^{me} jour : 70 grammes.

24 — Pas de signes macroscopiques.

Au biomicroscope, des deux côtés signes de carence au début.

Des deux côtés trouble grisâtre et modification légère des sécrétions avec, en plus, à droite (côté où a été faite l'excision du bord ciliaire), il semble que les signes soient plus accentués, d'ailleurs des cils frottent sur la cornée.

28^{me} jour : 80 grammes.

29 — L'état oculaire est amélioré aussi bien à droite qu'à gauche. Cornées normales.

32^e jour : Manifestement lésions biomicroscopiques de carence au début des deux côtés :

O. G. : Cornée trouble. Nébulosités superficielles discrètes. Surface un peu sèche et grenue.

O. D. : Lésions un peu plus accentuées. Cornée sèche, légèrement trouble. De plus, dans la portion interne du diamètre horizontal de la cornée et *au centre de la cornée*, en un point qui correspond très exactement, quand les paupières sont closes, à la languette palpébrale excisée, accentuation nette des lésions précitées. L'ablation d'une parcelle de la paupière inférieure n'a pas accéléré l'apparition de la xérophtalmie, elle a simplement été une cause d'aggravation de ces lésions quand celles-ci sont apparues.

35^{me} jour : 85 grammes.

O. G. : Examen oculaire identique.

O. D. : Troubles cornéens biomicroscopiques légèrement plus accentués.

38^{me} jour : Toujours aucun signe macroscopique. Au biomicroscope :

O. G. : Sécrétions irrégulières. Epithélium sec. Trouble grisâtre superficiel.

O. D. : Accentuation nette des lésions. Sécheresse épithéliale et trouble diffus. Au niveau des lésions maxima la cornée est épaisse, gris blanchâtre, sèche ; pas d'ulcération.

41^{me} jour : Au biomicroscope :

O. G. : Lésions diffuses sensiblement identiques à celles de l'examen précédent, avec début de localisation au siège d'élection.

O. D.: Grosses lésions. Cornée trouble, épaisse, avec ulcérations minima.

42^{me} jour: 82 grammes.

43^{me} jour: *A partir d'aujourd'hui on donne deux gouttes de carotène.*

49^{me} jour: Bon aspect général. 80 grammes.

51^{me} jour: Au biomicroscope:

O. G.: Guérison complète. Epithélium brillant, lisse. Pas de trouble.

O. D.: Grande amélioration. Il reste encore au niveau des lésions maxima une zone blanchâtre leucomateuse au-devant de laquelle l'épithélium reste irrégulier et prend encore la fluorescéine.

Sacrifice de l'animal.

Pas d'infection.

★

Rat 44 (carencé en facteur A).

Arrêt d'accroissement pondéral.

Xérophtalmie: Signes cornéens biomicroscopiques au 29^{me} jour. Signes macroscopiques à gauche au 41^{me} jour.

Guérison par administration de deux gouttes de carotène par jour à partir du 43^{me} jour.

Animal sacrifié au 51^{me} jour.

10 juin 1930: Poids initial 45 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée.

7^{me} jour: 60 grammes.

14^{me} jour: 77 grammes.

21^{me} jour: 87 grammes.

28^{me} jour: 97 grammes.

29^{me} jour: Au biomicroscope, sécrétions irrégulières; cornée un peu trouble.

32^{me} jour: Examen oculaire identique.

35^{me} jour: 100 grammes.

36^{me} jour: Examen oculaire identique.

38^{me} jour: Au biomicroscope des deux côtés, sécrétions moins abondantes et trouble un peu grisâtre de la cornée.

41^{me} jour :

O. G. : Macroscopiquement, cornée grise. Au biomicroscope : grosses lésions, cornée sèche avec maximum des lésions au point critique ; surface irrégulière, desquamée, en voie d'ulcération.

O. D. : Lésions très discrètes au début.

42^{me} jour : 100 grammes.

44^{me} jour : On donne deux gouttes de carotène.

49^{me} jour : 102 grammes.

51^{me} jour : Au biomicroscope, cornées guéries ; aspect brillant, lisse, parfaitement normal de la cornée aussi bien à droite qu'à gauche.

Sacrifice de l'animal.

Prélèvement des globes oculaires droit et gauche.

★

Rat 45 (carencé en facteur A).

Arrêt de l'accroissement pondéral.

Xérophtalmie.

Œil droit : blepharorrhaphie au 7^{me} jour qui n'a pas tenu. Ulcère traumatique. Guérison spontanée de l'ulcère malgré la carence. Scarifications au-dessous du leucome au 29^{me} jour. Guérison spontanée des scarifications. Apparition des signes cornéens biomicroscopiques de carence.

Evolution très rapide de la kératomalacie.

Œil gauche : Signes cornéens biomicroscopiques à partir du 38^{me} jour. Signes macroscopiques au 47^{me} jour.

Sacrifié au 49^{me} jour.

10 juin 1930 : Poids initial 47 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée.

7^{me} jour : 60 grammes. *Blepharorrhaphie après large avivement des bords palpébraux à droite.*

14^{me} jour : 70 grammes. La blepharorrhaphie a lâché dans sa plus grande partie.

17^{me} jour : O. D., entre les paupières où il existe un petit orifice on aperçoit la cornée trouble, grisâtre.

20^{me} jour : La blepharorrhaphie a entièrement lâché. Au

niveau de la portion interne du diamètre horizontal de la cornée, on constate une énorme lésion blanche, surélevée, vascularisée.

21^{me} jour : 80 grammes.

24^{me} jour : La grosse lésion antérieurement notée peut être considérée comme guérie. Au biomicroscope il n'existe plus à son niveau qu'un leucome vascularisé. A gauche, rien à signaler.

28^{me} jour : 92 grammes.

29^{me} jour : Au biomicroscope, à droite et à gauche, état identique que précédemment ; la lésion traumatique a complètement guéri, ne laissant plus qu'un petit leucome. On pratique *au-dessous et en dehors du leucome de nombreuses scarifications cornéennes*.

32^{me} jour : Au biomicroscope :

O. G. : cornée sensiblement normale.

O. D. : Les scarifications se sont cicatrisées ne laissant plus que deux traînées blanchâtres assez visibles.

35^{me} jour : 93 grammes.

36^{me} jour : Au biomicroscope :

O. G. : Etat identique, sensiblement normal.

O. D. : Examen oculaire identique au précédent.

38^{me} jour : Au biomicroscope :

O. G. : Signes très nets de carence au début, sécrétions irrégulières, épithélium sec, trouble superficiel.

O. D. : Trouble discret, les traces des scarifications se sont encore atténuées et sont à peine visibles.

41^{me} jour : Au biomicroscope, à droite et à gauche, lésions de début identiques à celles notées précédemment à gauche.

42^{me} jour : 95 grammes.

47^{me} jour : Signes de xérophthalmie macroscopique. Œil droit à peu près clos.

49^{me} jour : 87 grammes.

Au biomicroscope :

O. G. : Etat identique.

O. D. : Cornée entièrement trouble et sèche. Nombreux vaisseaux interstitiels. Pas d'ulcération importante.

Animal sacrifié.

Rat 46 (carencé en facteur A).

Arrêt de l'accroissement pondéral.

Xérophtalmie (signes micro et macroscopiques):

Oeil droit: Traitement antiseptique préventif avec du bleu de méthylène. Kératomalacie un peu moins grave.

Oeil gauche: Signes biomicroscopiques au 23^{me} jour. Signes macroscopiques au 47^{me} jour.

Animal sacrifié au 49^{me} jour.

10 juin 1930: Poids initial 37 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée négatif.

7^{me} jour: 50 grammes.

14^{me} jour: 50 grammes.

20^{me} jour: 70 grammes.

28^{me} jour: 85 grammes.

29^{me} jour: Au biomicroscope: Trouble grisâtre diffus superficiel. Sécrétions irrégulières. A partir d'aujourd'hui, on mettra tous les matins une goutte de bleu de méthylène dans l'œil droit (traitement antiseptique préventif).

32^{me} jour: Des deux côtés, mais peut-être plus à droite qu'à gauche, signes très nets de carence au début. Au biomicroscope: Sécrétions irrégulières, surface sèche et surtout trouble grisâtre superficiel.

35^{me} jour: 88 grammes.

36^{me} jour: Etat identique.

38^{me} jour: Au biomicroscope: toujours les mêmes lésions de carence au début, mais nettement moins marquées à droite (traitement antiseptique) qu'à gauche.

41^{me} jour: Au biomicroscope on note toujours: sécrétions irrégulières, surface sèche et trouble grisâtre superficiel et ceci d'une façon égale à droite et à gauche.

42^{me} jour: 83 grammes.

47^{me} jour: Paupières bouffies, yeux mi-clos.

49^{me} jour: 82 grammes. Xérophtalmie macroscopique. A droite, aspect xérotique très marqué avec ligne blanche correspondant à la ligne de fermeture des paupières; cette ligne blanche est constituée par des sécrétions, car après avoir fait

mouvoir les paupières elle disparaît. A gauche, la cornée, en voie de destruction, est complètement blanche.

Sacrifice de l'animal.

Pas d'infection.

★

Rat 47 (carencé en facteur A).

Arrêt de la croissance pondérale.

Xérophtalmie. Signes biomicroscopiques cornéens seulement à partir du 29^{me} jour.

Animal sacrifié au 42^{me} jour.

10 juin 1930 : Poids initial 40 grammes.

Examen biomicroscopique de la cornée.

7^{me} jour : 52 grammes.

14^{me} jour : 62 grammes.

20^{me} jour : 70 grammes.

28^{me} jour : 77 grammes.

29^{me} jour : Au biomicroscope, aspect trouble et un peu sec de la cornée.

32^{me} jour : Au biomicroscope, modifications très légères des sécrétions, nébulosités superficielles discrètes.

35^{me} jour : 83 grammes. Examen biomicroscopique identique.

38^{me} jour : Au biomicroscope :

O. D. : Sécritions légèrement modifiées, aspect grisâtre de la cornée.

O. G. : Sécritions nettement irrégulières, trouble superficiel grisâtre de la cornée.

41^{me} jour : Au biomicroscope : Lésions discrètes des deux côtés.

42^{me} jour : 80 grammes. Au biomicroscope :

O. D. et O. G. sécrétions irrégulières, cornée un peu mate avec trouble léger et diffus.

Sacrifice de l'animal.

Prélèvement des cornées droite et gauche. Fixation au formol salé à 10 %.

OBSERVATION DU RAT 36

Il nous paraît intéressant de citer aussi l'observation du rat 36 bien qu'il fasse partie d'une expérience dont la portée était indépendante de cette thèse.

Rat 36 (carencé en facteur A).

Régime Péneau et Simonnet 1922 sans adjonction d'huile d'olive. Papier filtre. Obscurité.

Arrêt de la croissance pondérale.

Xérophtalmie: signes biomicroscopiques cornéens à partir du 34^{me} jour. Signes macroscopiques au 41^{me} jour.

Au 47^{me} jour, alors qu'il existe à droite et à gauche des lésions biomicroscopiques cornéennes, on fait une tentative de blepharorrhaphie à l'œil droit.

Œil droit: Au 50^{me} jour la suture palpébrale lâche. Ulcère cornéen. Administration de deux gouttes d'huile de foie de morue par jour à partir du 52^{me} jour. Après un total de six gouttes d'huile de foie de morue, guérison. Suppression de l'huile de foie de morue au 58^{me} jour. Evolution progressive de kératomalacie.

Œil gauche: Avant huile de foie de morue, évolution de signes cornéens microscopiques. Guérison, et après suppression, évolution de kératomalacie avec signes micro et macroscopiques.

Animal sacrifié au 104^{me} jour.

11 avril: Poids initial 50 grammes.

Examen biomicroscopique des cornées négatifs.

14^{me} jour: 83 grammes.

21^{me} jour: 95 grammes.

31^{me} jour: 103 grammes.

34^{me} jour: Yeux apparemment normaux.

O. D.: Trouble interstitiel léger de la cornée.

O. G.: La surface épithéliale est lisse et polie. Dans la fente

COURBE DE POIDS DU RAT 36



lumineuse apparaissent de nombreuses pommelures grisâtres interstitielles.

36^{me} jour : 110 grammes. Pelage normal.

37^{me} jour : Lésions biomicroscopiques sensiblement identiques.

41^{me} jour : Yeux mi-clos.

Des deux côtés, cornée trouble ayant perdu, au niveau de sa surface antérieure, son aspect poli et lisse.

43^{me} jour : 105 grammes. Pelage normal.

Yeux mi-clos. Sécrétions abondantes.

44^{me} jour : Fente palpébrale mi-close. Larmolement.

Au biomicroscope : Sécrétions irrégulièrement réparties, beaucoup plus importantes dans la partie inférieure. En surface miroitante, surtout à droite, l'épithélium est irrégulier.

Léger trouble interstitiel.

47^{me} jour : Au biomicroscope : Surface épithéliale sèche et grenue. Epithélium trouble présentant des taches grisâtres. Lésions plus marquées à droite qu'à gauche.

On pratique à droite une blépharorrhaphie après avivement.

51^{me} jour : 100 grammes. Pelage normal. Pâleur. La suture oculaire a lâché depuis hier jeudi. L'animal ne peut pas fermer complètement l'œil droit, les bords palpébraux sont boursoufflés ; la cornée est trouble.

Au biomicroscope :

O. G. : Etat sensiblement identique à celui du 47^{me} jour.

O. D. : Cornée uniformément trouble et augmentée de volume avec maximum des lésions en un point qui correspond à la zone où l'occlusion des paupières se fait mal ; à ce niveau petit cratère ulcéré.

52^{me} jour : A partir d'aujourd'hui on donne deux gouttes d'huile de foie de morue afin de voir comment se comportera l'ulcère cornéen vis-à-vis de ce médicament.

54^{me} jour : Les lésions oculaires se sont transformées et, à l'œil nu, on pourrait croire que la cornée de l'œil droit est guérie, en effet, la cornée est régulière, sans perte de substance et elle paraît claire et transparente.

Peut-être, à la loupe, teinte grisâtre.

Le biomicroscope confirme l'amélioration, *plus d'ulcère*, cor-

née trouble superficiellement avec, au niveau des lésions maxima, une zone gris blanchâtre évoluant vers le leucome.

Toujours quelques sécrétions.

En résumé :

51^{me} jour, cornée trouble avec gros ulcère. 54^{me} jour, après six gouttes d'huile de foie de morue, bien que l'état des paupières soit le même qu'au 51^{me} jour (impossibilité d'occlusion complète des paupières), évolution manifeste vers la guérison, plus d'ulcère, trouble grisâtre très léger avec, au niveau de l'ancien ulcère, un processus leucomateux assez accentué.

55^{me} jour : *Suppression de l'huile de foie de morue.*

56^{me} jour : 102 grammes.

57^{me} jour : 110 grammes.

58^{me} jour : Il semble qu'aujourd'hui les lésions cornéennes biomicroscopiques de carence aient réapparu.

O. G. : Trouble diffus très discret.

O. D. : Trouble diffus avec, au niveau des anciennes lésions maxima, irrégularités de l'épithélium, infiltration blanchâtre, la fluorescéine prend à ce niveau.

62^{me} jour : Au biomicroscope :

O. G. : Etat identique.

O. D. : Cornée sèche, trouble, épaissie. Deux petits ulcères se sont constitués au niveau des lésions antérieurement le plus malades.

64^{me} jour : 117 grammes. Bon état général. Œil droit sec et ulcéré. Œil gauche apparemment normal.

68^{me} jour : Au biomicroscope : Etat identique que précédemment.

71^{me} jour : 125 grammes. Bon état général. Œil droit mi-clos. Petite ulcération.

72^{me} jour : Au biomicroscope :

O. G. : Cornée sèche, trouble avec nombreuses nébulosités grisâtres assez superficielles surtout marquées au siège habituel des lésions maxima.

O. D. : Etat identique que précédemment, avec cependant, accentuation nette des lésions localisées.

75^{me} jour : Au biomicroscope : lésions de carence chronique.

O. D. et O. G. : Etat cornéen identique à celui noté au 72^{me} jour.

78^{me} jour : 120 grammes. Yeux mi-clos.

79^{me} jour : Examen biomicroscopique toujours le même, à part que l'on note à la cornée droite une exfoliation de l'épithélium au niveau des lésions maxima.

82^{me} jour : Au biomicroscope :

O. G. : En éclairage diffus, trouble grisâtre de la cornée ; en éclairage focalisé on se rend compte que ce trouble siège dans les plans les plus superficiels de la cornée, sans prédominer au niveau du point où siègent habituellement les lésions maxima.

O. D. : (côté où le bord palpébral a été réséqué). Trouble gris blanchâtre diffus de toute la cornée ; surface épithéliale sèche. Prédominance légère mais nette des lésions un peu au-dessus de la portion interne du diamètre horizontal de la cornée.

86^{me} jour : 120 grammes. Au biomicroscope :

O. G. : perte de transparence diffuse de la cornée.

O. D. : Au niveau des lésions maxima, ulcère cornéen dont le fond blanchâtre est d'aspect vaguement cicatriciel. Par ailleurs cornée trouble, sèche, prenant légèrement la fluorescéine.

Fermeture de l'œil droit au collodion pour voir si malgré l'occlusion des paupières le processus continue à évoluer.

92^{me} jour : 110 grammes. Les paupières se sont réouvertes spontanément à droite : cornée trouble. Il est vraisemblable que le collodion a brûlé la cornée ou que l'animal en se grattant a traumatisé sa cornée.

94^{me} jour : Moignon staphylomateux à droite, pas de pus.

Au biomicroscope, à gauche, sécrétions épaisses, blanchâtres. Cornée trouble.

98^{me} jour : Examen ophtalmologique identique.

99^{me} jour : 107 grammes.

100^{me} jour : Examen ophtalmologique identique.

103^{me} jour : Au biomicroscope :

O. G. : cornée trouble, épithélium sec, irrégulier, grenu. Maximum des lésions dans la portion interne du diamètre horizontal de la cornée.

104^{me} jour : Examen biomicroscopique identique.

L'animal est sacrifié.

Prélèvement de la cornée gauche. Fixation au formol salé à 10 %.

CHAPITRE III

NOS RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Avant d'aborder l'étude critique des divers problèmes que soulèvent les expériences dont nous venons de donner le protocole, il nous paraît indispensable d'en condenser d'une façon synthétique les résultats.

Toutes nos expériences ont été centrées autour de l'étude *biomicroscopique* de la cornée. C'est à l'emploi de cette technique nouvelle qu'est due toute l'originalité de notre travail. A notre connaissance, en effet, aucune étude biomicroscopique de la xérophtalmie expérimentale n'a jamais été tentée avant nous.

Grâce à elle, nous avons mis en évidence :

la constance des lésions microscopiques de la cornée au cours de l'avitaminose A ;

et aussi *la précocité de ces lésions* : lésions de précaréence. Elles précèdent de plusieurs jours (7 jours au moins) les signes cliniques macroscopiques de xérophtalmie.

En outre, nous avons pu analyser :

l'évolution microscopique des lésions cornéennes avant et pendant la période de xérophtalmie classique ;

l'évolution microscopique du processus de guérison de la cornée par adjonction au régime carencé d'huile de foie de morue (rats 12 et 36) ou de carotène (rats 43 et 44) ou encore par injection sous-cutanée d'huile de foie de morue (rat 23) ;

l'évolution microscopique des lésions cornéennes d'un animal qui, après avoir été guéri de sa première atteinte de xérophtalmie, est carencé une seconde fois (rats 12, 23, 36).

A. LÉSIONS CORNÉENNES BIOMICROSCOPIQUES DE PRÉCARENCE

Cette étude biomicroscopique de la kératomalacie, contrôlée par des examens histologiques *apporte des faits nouveaux en ce qui concerne la genèse de la xérophtalmie.*

Quelques auteurs ont essayé avant nous de saisir uniquement par les moyens histologiques les premières modifications oculaires déterminées par la carence en facteur A.

Contrairement à ce que signalent M^{me} RANDOIN et H. SIMONNET (*Les données et les inconnues du problème de l'alimentation*, tome II, p. 205), aucune recherche histologique n'a, jusqu'à présent, mis en évidence des altérations cornéennes « avant

Fig. 3. Microphotographie d'une coupe histologique de la cornée du rat 36 (O. G.). — Les lésions très accentuées visibles au biomicroscope (trouble diffus de la transparence; xérose épithéliale avec maximum des lésions au point critique) ne correspondent ici à aucune lésion histologique évidente. Malgré les imperfections de la coupe on se rend compte qu'il n'y a pas de modification importante de l'épithélium et qu'il n'existe surtout *aucune réaction inflammatoire*.

Fig. 4. Envahissement inflammatoire de la cornée (rat 42, O. G.). Stade relativement tardif de la carence correspondant au début de la xérophtalmie classique cliniquement appréciable: animal sacrifié au 42^{ème} jour de régime carencé et 12 jours après le début des lésions biomicroscopiques.

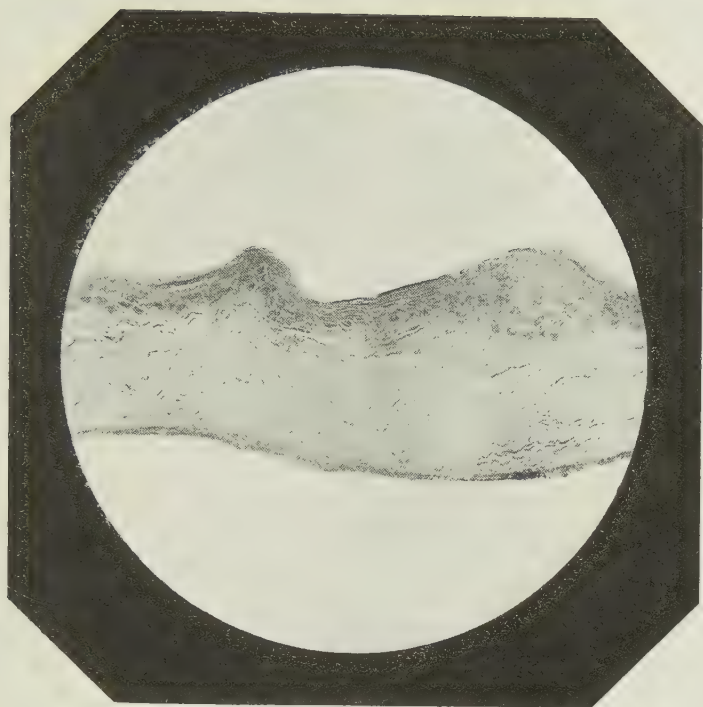


Fig. 3

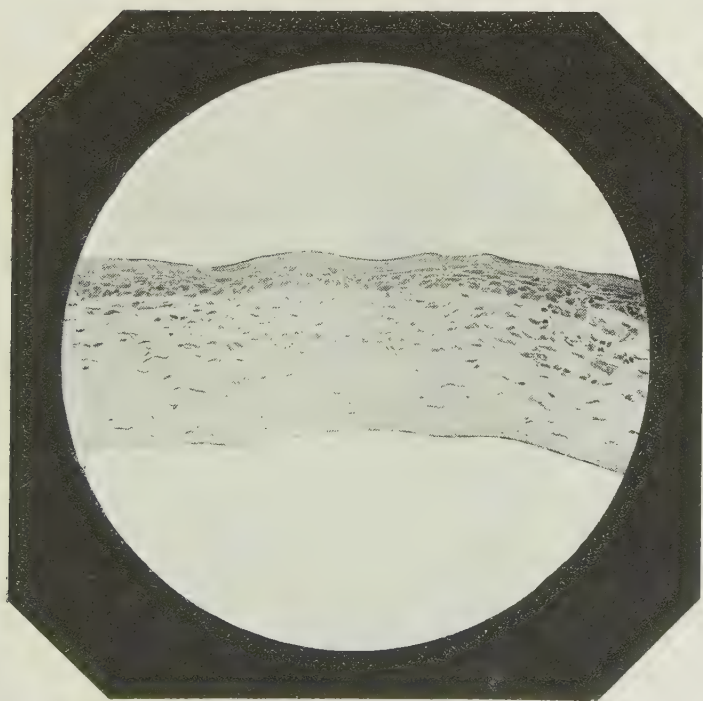


Fig. 4

toute invasion microbienne et avant toute infiltration leucocytaire ».

L'hyperkératinisation de l'épithélium antérieur de la cornée décrite par MORI (1922) comme l'altération initiale de la kératomalacie chez le rat carencé en facteur A ne représente pas un phénomène pathologique ; on la retrouve aussi bien chez les rats témoins non carencés. D'ailleurs, dans le compte rendu des recherches de MORI, il est difficile de comprendre si ses prélèvements de cornée n'étaient pas effectués à un stade où le tissu conjonctif se trouvait déjà infiltré de cellules inflammatoires.

Les travaux histologiques plus récents (1923) de JUDKIN et LAMBERT qui ont cherché, comme MORI, à déceler dès les premières manifestations cliniques (quelquefois même avant elles) des modifications microscopiques de la cornée montrent qu'à l'extrême début il n'existe *aucune lésion histologique de la cornée* et qu'à un stade plus avancé, on ne constate que des lésions d'inflammation : cellules migratrices (mono et polynucléaires), vaisseaux, prolifération des corpuscules cornéens, œdème cornéen, épaissement, kératinisation et desquamation de l'épithélium antérieur). Pour ces auteurs les lésions initiales conditionnant les signes macroscopiques de la xérophtalmie (œil mi-clos, bouffissure des paupières, sécrétions) siègeraient dans la conjonctive palpébrale et seraient de nature inflammatoire.

Ce que l'histologie n'a pas permis de découvrir,

le biomicroscope nous l'a révélé. Avant qu'aucune lésion oculaire ou palpébrale soit décelable à l'œil nu ou même à la loupe de Berger avec éclairage latéral, nous avons vu apparaître avec le biomicroscope, chez les rats carencés, des modifications de la transparence cornéenne et des altérations de la surface de l'épithélium antérieur ne correspondant, comme de nombreux examens histologiques nous l'ont montré, à *aucune lésion inflammatoire*, ni même à aucun changement morphologique du tissu qui ne paraît être le siège que d'un certain degré d'œdème.

Le tissu cornéen, comme l'a dit RANVIER, doit sa transparence à ce que tous les éléments qui concourent à sa constitution présentent le même indice de réfraction. Ceci explique pourquoi la méthode biomicroscopique qui permet de juger de la transparence de ce tissu pourra révéler un simple trouble par déséquilibre des humeurs que l'histologie seule est incapable de mettre en évidence.

Constance des lésions cornéennes biomicroscopiques chez les rats carencés en facteur A.

La *constance* des signes cornéens *biomicroscopiques* mérite immédiatement d'être soulignée et mise en opposition avec l'inconstance des signes macroscopiques classiques.

Sur nos 18 rats mis en expérience, pesant 30 à 40 grammes et soumis d'emblée à un régime carencé en facteur A, un seul (rat 5), mort prématu-

rément (à la suite d'un abaissement considérable de la température du local), n'a présenté ni signes macroscopiques, ni signes microscopiques de xérophtalmie.

Les 17 autres ont eu des lésions cornéennes biomicroscopiques qui, dans 3 cas, (rat 6 mort au 38^{me} jour d'expérience, rat 4 mort au 40^{me} jour, rat 47 sacrifié au 42^{me} jour), ont constitué les seules manifestations oculaires de carence A.

Chez 14 rats seulement les signes cornéens microscopiques ont été suivis de symptômes macroscopiques (paupières bouffies, fente palpébrale rétrécie, cornée visiblement trouble, puis ulcérée). Deux d'entre ces rats (rats 4 et 13) d'ailleurs, n'ont manifesté que des signes macroscopiques très frustes (bouffissure légère des paupières, diminution légère de la fente palpébrale) sur lesquels il nous aurait été impossible de faire le diagnostic d'atteinte oculaire.

Sans le biomicroscope qui nous conduit à dire que l'atteinte oculaire au cours de la carence existe dans 100 % des cas, nous en serions réduits, avec les symptômes classiques, à n'admettre la xérophtalmie que dans 66 % des cas environ.

Date d'apparition et durée des signes cornéens biomicroscopiques de précarence.

Les signes cornéens biomicroscopiques les plus précoces que nous ayons observés sont apparus au

17^{me} jour de carence (rat 12), les plus tardifs au 79^{me} jour (rat 30).

La durée de ces signes de précarence a varié de 7 jours (rats 3, 4, 23) à 66 jours (rat 29).

Nos conditions expérimentales ayant été assez variées, rien ne mettra mieux en évidence nos résultats qu'un tableau d'ensemble :

	Poids initial	Régimes	Temps d'apparition des signes biomicroscopiques	Durée de ces signes de précarence
Rat 22	28 gr.	Régime du type Penau et Simonnet 1922	21 jours	14 jours
Rat 4	32 —	— — —	29 —	7 —
Rat 13	32 —	— — —	18 —	11 —
Rat 28	33 —	Régime Simonnet 1923.	31 —	11 —
Rat 3	35 —	Régime du type Pénau et Simonnet.	29 —	7 —
Rat 27	35 —	Régime Simonnet 1923.	31 —	10 —
Rat 23	35 —	Régime du type Pénau et Simonnet.	28 —	7 —
Rat 19	35 —	Régime du type Pénau et Simonnet, plus 10 g ^{mm} par jour de sirop de sucre.	38 —	23 —
Rat 43	35 —	Régime Simonnet 1923.	24 —	19 —
Rat 46	37 —	— — —	29 —	puis carotène 18 jours
Rat 12	40 —	Régime du type Pénau et Simonnet.	17 —	19 —
Rat 42	40 —	Régime Simonnet 1923.	29 —	14 —
Rat 47	40 —	— — —	29 —	13 j. (sacrifié)
Rat 6	43 —	Régime du type Pénau et Simonnet.	24 —	14 j. (mort)
Rat 44	43 —	Régime Simonnet 1923.	29 —	12 jours
Rat 45	47 —	— — —	38 —	9 —
Rat 36	50 —	Régime du type Pénau et Simonnet.	34 —	7 —
Rat 30*	98 —	Régime Simonnet 1923.	79* —	14 —
Rat 29*	120 —	— — —	54* —	66 —

(*) N. B. — Voir les conditions préexpérimentales des rats 29 et 30 dans le compte rendu intégral des expériences.

Description et évolution des lésions cornéennes biomicroscopiques précédant les manifestations classiques de xérophthalmie.

Chez le rat carencé en facteur A la première alté-

ration oculaire décelable au biomicroscope est *une perte de transparence de la cornée.*

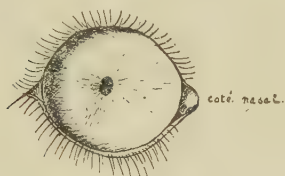


FIG. 5.

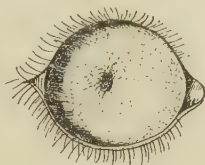


FIG. 6.

FIG. 5. — Schéma d'un œil de rat normal.

FIG. 6. — Schéma des premières lésions cornéennes biomicroscopiques, pointillé grisâtre diffus également réparti dans toute l'étendue de la cornée.

Au début cette perte de transparence est difficile à définir. On a l'impression d'une cornée plus grise, plus terne, dans laquelle se détache moins bien le dessin délicat des corpuscules arachnoïdiens. Quelquefois le trouble est très uniformément réparti dans toute l'étendue de la cornée et on n'en prend vraiment bien conscience que par comparaison avec la cornée des rats témoins. Plus souvent la perte de transparence, plus accentuée par places, donne un aspect vaguement pommelé, plus aisément appréciable.

Le siège en profondeur de ces lésions diffuses d'extrême début est difficile à préciser avec exactitude chez le rat. Toutefois, il nous a semblé, à mesure que nous observions par des examens répétés son accentuation progressive, qu'il s'agissait non pas d'un processus profond, mais d'un processus superficiel intéressant à la fois l'épithélium antérieur de la cornée et la couche normalement

homogène de mucus et de larmes qui la recouvre et incessamment la balaie.

En effet, dans la mesure où la cornée du rat, très mince et très convexe, nous a permis d'en juger, le tissu interstitiel de la cornée ou stroma conjonctif ne nous a paru ni épaissi ni altéré; l'épithélium postérieur ainsi que sa basale, la membrane de Descemet, non modifiés (pas de précipités saillants dans la chambre antérieure de l'œil, pas de stries indiquant soit des plicatures soit des déchirures de la membrane de Descemet). Rien à cette période de début ne fait penser non plus à un processus inflammatoire profond; aucun dépôt paraissant dû à un amas de cellules migratrices, pas de vascularisation.

Tout semble se passer au niveau des plans les plus superficiels de la cornée: l'épithélium antérieur de la cornée lui-même et la couche de mucus et de larmes placée au devant de lui.

Il y aurait intérêt à savoir si les altérations de l'épithélium précédent, succèdent ou sont contemporaines de celles de la couche de mucus et de larmes, mais nous ne sommes pas parvenu à clairement l'élucider.

C'est l'examen en lumière miroitante qui renseigne le mieux sur l'état de la surface épithéliale recouverte de la couche de mucus et de larmes. Un des premiers symptômes, qui coïncide avec le trouble diffus dont nous venons de parler, est la modification de la zone miroitante antérieure; par endroit on retrouve encore l'impression normale de

chatoiement d'une surface métallique polie et brillante, à d'autres le miroitement de la lumière devient irrégulier, l'épithélium est terne et scintille mal.

A un stade plus avancé, l'examen en lumière focale permet de préciser ce premier examen. Du côté de la couche de mucus et de larmes, ce qui domine, c'est la disposition irrégulière des sécrétions qui semblent davantage modifiées qualitativement que quantitativement. En effet, en certains points, elles paraissent plus épaisses, plus visqueuses, elles s'amassent en paquets ou en petits grumeaux, ailleurs, elles semblent, au contraire, plus fluides et plus aqueuses que normalement.

A la même période l'épithélium cornéen antérieur prend souvent un aspect un peu sec, gris terne, assez particulier, qui n'est certainement pas uniquement en rapport avec une diminution importante des sécrétions.

En résumé, les premières lésions cornéennes de carence au début consistent essentiellement en un *trouble relativement superficiel, diffus, généralisé de toute la cornée*. Il n'existe rigoureusement aucun phénomène à allure inflammatoire. Les sécrétions sont modifiées d'une façon inconstante et irrégulière. La localisation des lésions dans les plans profonds de l'épithélium cornéen peut dès cette époque être soupçonnée. Elle n'est vraiment confirmée que par les examens ultérieurs.

Le stade que nous venons de décrire ne correspond histologiquement à aucune lésion décelable

par les méthodes courantes, si ce n'est un *épaississement global de la cornée de plus d'un tiers de son épaisseur normale* (fig. 1 et 2).

La kératinisation de l'épithélium est assez accentuée, mais ne l'est cependant pas davantage que chez des rats absolument normaux; la kératinisation de l'épithélium décrite par MORI n'est pas un phénomène pathologique.

Stroma conjonctif et épithélium postérieur sont normaux. Aucune lésion inflammatoire même dans la région du limbe. (Coupes des cornées des rats 3, 45 (O G), 47).

Tout porte à penser que le trouble de transparence visible au biomicroscope traduit des perturbations de la lymphe interstitielle et de l'hydratation cellulaire, cette dernière modification paraissant surtout prédominer au niveau des assises profondes de l'épithélium antérieur, à en juger par le siège relativement superficiel mais non exactement superficiel que présente le maximum de ce trouble de transparence.

Nous venons de voir qu'un trouble diffus de la transparence était la première altération cornéenne décelable avec le biomicroscope chez le rat carencé en facteur A.

A ce premier stade de trouble diffus fait suite, avant encore qu'aucun signe macroscopique n'apparaisse, *un stade de localisation des lésions* en un point de la cornée, toujours le même, situé environ sur la portion *interne* du diamètre horizontal, dans

une région qui correspond sensiblement à la partie interne de la ligne d'affrontement des paupières.

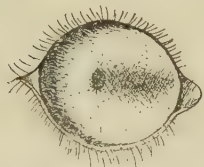


FIG. 7. — Phase de localisation des lésions cornéennes dans la portion interne du diamètre horizontal de la cornée.

C'est d'abord une simple accentuation du trouble cornéen qui, à ce niveau, se présente sous la forme d'une tache gris blanchâtre. Quelques jours plus tard, cette lésion locale s'individualise encore plus et devient très facile à observer avec le biomicroscope. En éclairage direct, elle apparaît comme une bande gris terne ou blanchâtre à peu près opaque, bien limitée, parfois légèrement surélevée par rapport au plan cornéen. Elle semble composée de l'agglomération de corpuscules gris blanchâtres. En éclairage très oblique, on constate que l'épithélium est sec et présente des irrégularités de surface et des aspérités donnant l'impression d'une disjonction cellulaire. Une goutte de fluorescéine instillée dans l'œil ne prend pas ou bien prend en un réseau très fin, superficiel et régulier.

A ce stade où les lésions biomicroscopiques localisées sont très accentuées, il semble souvent que le trouble de transparence généralisé à toute la cornée s'atténue légèrement.

A l'œil nu, paupières, cornée, conjonctive sont normales et même un examen attentif avec la

loupe de Berger et l'éclairage latéral focalisé ne permet pas de soupçonner l'atteinte cornéenne.

De plus, il est vraiment remarquable de constater que d'aussi grosses lésions biomicroscopiques ne se traduisent, histologiquement, que par un simple œdème de la cornée, comme le mettent en évidence les coupes histologiques de la cornée du rat 36, pratiquées exactement à la période que nous venons de décrire.

Aucune lésion inflammatoire à un stade où la désunion ou la destruction des cellules épithéliales est en voie de se produire au point critique.

Aucune lésion non inflammatoire. On retrouve l'état de kératinisation de l'épithélium décrit par MORI, mais sans pouvoir attacher à cette constatation une signification pathologique puisqu'il existe aussi chez les témoins.

Nous n'avons pas employé de technique histologique nous permettant une étude de cytologie fine de la cornée, aussi ne pouvons-nous pas conclure d'une façon définitive. Cependant nous pouvons dire que, par la méthode habituelle, le seul signe histologique précédant la phase d'infection est l'épaississement global de la cornée.

L'évolution de ces signes cornéens biomicroscopiques de précarence se fait en un temps très variable et suivant des modes différents.

Les rats jeunes, soumis au régime carencé en facteur A quand leur poids est d'environ 30 à 40 grammes, ont des lésions qui évoluent *lentement* et *progressivement* pendant 7 à 19 jours avant l'ap-

parition des symptômes macroscopiques de xérophtalmie.

Dans le cas où le régime carencé est administré à un âge plus avancé (rat 29, carencé alors que son poids était de 120 grammes), les signes cornéens biomicroscopiques de précarence mettent plus longtemps à apparaître (54 jours) et évoluent pendant un temps très long (66 jours). Cet exemple montre admirablement l'importance de la phase de précarence. A ce propos, il est intéressant de noter que les lésions cornéennes se sont installées non pas progressivement, mais par poussées successives dans l'intervalle desquelles il semblait parfois y avoir une sorte de régression des signes biomicroscopiques. Dans plusieurs autres cas, nous avons constaté *cette forme à éclipse* qui est à rapprocher des constatations faites par le Professeur MOURIQUAND au cours du scorbut chronique: la maladie se déclanche, semble regresser, puis réapparaît, ceci à plusieurs reprises et sans que les conditions expérimentales soient modifiées.

Signalons aussi que le rat 19, soumis à un régime fortement déséquilibré (sans graisse et avec un excédant d'hydrates de carbone) a fait des signes cornéens biomicroscopiques beaucoup plus lentement évolutifs (25 jours) que les animaux au même régime sans excès d'hydrate de carbone.

**B. EVOLUTION BIOMICROSCOPIQUE DE LA XÉR-
OPHTALMIE A SA PHASE CLASSIQUE DE LÉSIONS
VISIBLES A L'ŒIL NU.**

Alors que les lésions biomicroscopiques évoluent déjà depuis un certain temps (7 à 66 jours), apparaissent les signes classiques de xérophtalmie. paupières bouffies, fente palpébrale rétrécie, sécrétions abondantes, agglomérées, brunâtres. La cor-
née, à ce stade, présente des opacités plus ou moins nettes visibles à l'œil nu ou avec la loupe de Berger et l'éclairage latéral.

L'examen biomicroscopique montre que le trouble cornéen généralisé persiste; la cornée semble manifestement épaissie; l'épithélium est irrégulier et xérotique; dans quelques cas rares, on voit des néovaisseaux relativement superficiels partant du limbe, et disposés en rayons de roue.

Au point critique les lésions se sont encore accentuées. La desquamation épithéliale est nette et même si l'ulcération n'est pas évidente, la fluorescence prend largement. En même temps, la surface épithéliale est ridée et vallonnée, boursouflée et trouble comme si les cellules superficielles étaient augmentées en nombre et en volume.

Progressivement, au lieu des lésions maxima, une ulcération vraie se constitue et s'étend. Ultérieurement la cornée se perfore et quelquefois l'iris

fait hernie, avec fistule de l'humeur aqueuse (rat 29).

Nous n'avons jamais assisté à une véritable fonte purulente de l'œil, jamais constaté d'hypopion. La cornée se détruit, peu à peu, sans phénomènes inflammatoires bruyants et se transforme en un moignon desséché et opaque accompagné d'aucune collection purulente.

Cette évolution de la kératomalacie jusqu'à cette phase de destruction complète ne s'observe que chez les animaux mis en expérience d'une façon relativement tardive et au cours de nos cas de deuxième carence; car la mort survient d'ordinaire auparavant chez les rats carencés jeunes.

L'examen des coupes histologiques pratiquées à ce stade montre une forte réaction inflammatoire occupant les deux tiers antérieurs de la cornée.

En ce qui concerne le rat 42, le jour où l'animal est sacrifié, on note au biomicroscope, à gauche: Trouble cornéen très accentué. Aspect sec de l'épithélium. Maximum des lésions au centre, ulcérations réduites au minimum, vascularisation périphérique.

l'histologie révèle: Hypertrophie et kératinisation de l'épithélium antérieur. Tissu très enflammé dans les deux tiers de la cornée (lymphocytes, éosinophiles, prolifération des cellules fixes, dilatation des espaces lymphatiques, vaisseaux).

Dans le tiers postérieur, pas de modification importante. En somme, type d'inflammation sub-aiguë.

C. ETUDE BIOMICROSCOPIQUE DE LA GUÉRISON DE LA KÉRATOMALACIE PAR ADJONCTION AU RÉGIME CARENCÉ D'HUILE DE FOIE DE MORUE (RATS 12, 29 ET 36) OU DE CAROTÈNE (RATS 43 ET 44) OU ENCORE PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE D'HUILE DE FOIE DE MORUE (RAT 23).

Le meilleur exemple est représenté par l'observation du rat 12.

Les caractéristiques de ce processus de guérison vu à travers le biomicroscope sont les suivantes :

1^o Arrêt immédiat de l'évolution de la kératomalacie aussitôt que l'huile de foie de morue est administrée. A ce point de vue, le cas du rat 23 est particulièrement démonstratif (la première injection d'huile de foie de morue ayant été faite au 38^{me} jour, l'examen biomicroscopique pratiqué au 39^{me} jour montre, sinon une amélioration franche, du moins un arrêt de la progression des lésions ;

2^o Atténuation rapide (24 heures) du trouble diffus de la transparence cornéenne et de la sécheresse et de l'irrégularité de la surface épithéliale ;

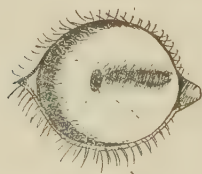


FIG. 8. — Sous l'effet de l'huile de foie de morue les lésions diffuses ont disparues. Les lésions localisées restent encore très apparentes.

3^o Régression plus lente des lésions localisées qui, au début, semblent même s'accroître du fait sans doute de l'éclaircissement du reste de la cornée et aussi du processus cicatriciel qui tend à transformer l'ancienne région œdématisée et ulcérée, en un leucôme opaque.

Après plusieurs jours d'administration d'huile de foie de morue, le bleu de méthylène ou la fluorescéine prennent encore au niveau des anciennes lésions ulcérées.

Après une dose totale d'huile de foie de morue de 46 gouttes chez le rat 12, de 58 gouttes environ en injections sous-cutanées chez le rat 23, la guérison des cornées a pu être considérée, biomicroscopiquement, comme complète.

L'action de l'huile de foie de morue semble être aussi rapide par voie sous-cutanée que par voie digestive.

Un fait intéressant à noter c'est combien le biomicroscope est moins sensible à apprécier la régression du processus inflammatoire qu'il n'est sensible à déceler au début de la carence, les lésions préinflammatoires.

Chez le rat 29 :

Au 168^{me} jour : Au biomicroscope la cornée droite est trouble et présente des ulcérations microscopiques au lieu d'élection.

170^{me} jour : On donne à partir d'aujourd'hui deux gouttes d'huile de foie de morue.

177^{me} jour : La cornée est encore trouble, sur-

tout au niveau du point critique, mais la surface est brillante, polie, régulière.

Sacrifice de l'animal.

L'examen histologique de cette cornée montre : grosse hyperparakératose, épaissement des fibres cornéennes, vascularisation intrapariétale avec présence d'éléments inflammatoires.

Le carotène, à la dose de deux gouttes par jour, donne les mêmes résultats que l'huile de foie de morue.

Les rats 43 et 44 (expérience VIII), de même portée, mis en expérience le même jour, présentaient au 41^{me} jour :

Rat 43 O. D. Grosses lésions, aspect sec, cornée trouble, épaisse, avec ulcération minima.

— O. G. Carence discrète au début avec signes plus accentués au point critique.

Rat 44 O. D. Lésions de début.

— O. G. Grosses lésions, aspect xérotique, surface irrégulière, épithélium desquamé au niveau du point critique qui est en voie d'ulcération.

Après deux gouttes de carotène pendant 8 jours, soit 16 gouttes :

Rat 43 O. D. Cornée à peu près normale avec néphelion cicatriciel.

— O. G. Normal.

Rat 44 O. D et O. G. Cornées normales.

L'examen histologique des cornées droite et gauche confirme l'opinion que la guérison est complète.

En résumé, l'étude biomicroscopique de ces processus de guérison montre que les lésions cornéennes paraissent très rapidement influencées par l'adjonction de vitamines A. En quelques heures, pourrait-on dire, l'aspect de la cornée change; les lésions qui, progressivement, s'aggravaient, non seulement deviennent stationnaires, mais s'améliorent. Toutefois cette amélioration, intense dans les premiers jours, devient par la suite beaucoup plus lente. Si les lésions diffuses, ainsi que les lésions extensives entourant les lésions localisées, régressent très vite, par contre les lésions localisées elles-mêmes sont lentes à se réparer complètement. Il semble que ce soit la portion inflammatoire du processus qui persiste le plus longtemps. La stricte restitution ad integrum est difficile; cela n'étonnera pas qui connaît la lenteur et la difficulté habituelle des processus de réparation parfaite de la cornée.

Evolution biomicroscopique des lésions cornéennes de rats qui, après avoir été guéris d'une première atteinte d'avitaminose, sont carencés une seconde fois (secondes carences).

Rats 12, 23, 36.

Ces expériences ont eu pour principal mérite de nous montrer que l'évolution biomicroscopique de la kératomalacie était la même qu'au cours des premières carences.

Chacun des trois cas que nous rapportons ayant son intérêt particulier, nous renvoyons au compte rendu intégral de leurs observations.

D'une façon générale, il se dégage de nos constatations que l'évolution de la deuxième carence est beaucoup moins régulière, ceci tenant sans doute au fait que l'animal est plus âgé au moment où il reçoit pour la seconde fois le régime carencé et qu'il a reçu et peut-être maintenu en réserve des quantités de vitamine variables et difficiles à apprécier. D'ailleurs l'interprétation des constatations biomicroscopiques est souvent délicate en raison des lésions cicatricielles persistant après la guérison de la première atteinte de xérophtalmie et plus ou moins visibles au moment où l'on provoque une seconde carence. Les lésions cicatricielles nous ont paru d'abord redevenir très rapidement plus visibles, puis ne pas évoluer pendant un laps de temps assez long et enfin s'aggraver brusquement et rapidement. Ceci est à rapprocher de ce que nous avons observé à propos des traumatismes cornéens au cours de la carence.

En résumé, l'étude biomicroscopique de la kératomalacie nous a montré :

d'abord un trouble diffus généralisé à toute l'étendue de la cornée,

puis une localisation et une accentuation des lésions en un point remarquable par la constance de sa situation sur la partie de la cornée correspondant à la ligne d'affrontement des paupières ;

enfin, au niveau des lésions les plus intenses, la formation de phénomènes à allure nettement inflammatoire souvent compliqués d'ulcère.

Remarquant, d'une part, la constance de la localisation des lésions sur la ligne d'affrontement des paupières, d'autre part, l'existence, du commencement à la fin de l'évolution, de troubles accentués des sécrétions oculaires, nous avons été conduit à nous demander dans quelle mesure les altérations du tissu cornéen étaient dépendantes des agents qui lui sont extérieurs (larmes, paupières).

Nous avons tenté de nous rendre compte pourquoi la vulnérabilité de la cornée à l'infection était accrue. La cornée se défend-elle mal parce que larmes et paupières ne jouent plus leur rôle de protection ou bien se défend-elle mal parce que sa nutrition cellulaire est directement et profondément touchée par la carence en facteur A ?

C'est ainsi que nous avons cherché à mettre en évidence le rôle des facteurs externes par deux ordres d'expériences.

D. LE RÔLE DES FACTEURS EXTERNES.

1^o *Protection de l'œil contre les agents extérieurs.*

L'occlusion palpébrale, qui supprime toute cause de dessèchement, d'irritation ou d'infection de l'œil empêche-t-elle ou modifie-t-elle l'évolution de la kératomalacie ?

L'instillation dans l'œil de produits capables de

suppléer au rôle devenu peut-être insuffisant des larmes (substances antiseptiques suppléant au rôle bactéricide des larmes, ou substances grasses suppléant au rôle de protection mécanique des larmes) enrayerait-elle l'évolution des lésions cornéennes ou les empêcherait-elle d'apparaître ?

2° *Effets des irritations externes de l'œil.* L'ablation d'un fragment *minime* du bord palpébral favorise-t-il la localisation des lésions en un point différent du point classique et en accélère-t-il l'évolution ?

Enfin, un traumatisme tel qu'une scarification cornéenne pratiquée dans les premiers jours qui suivent la mise au régime carencé déclanche-t-il l'apparition ou accélère-t-il la marche de la kératomalacie ?

Les circonstances ne nous ont pas permis, jusqu'à présent, de réaliser pleinement ce programme, en particulier pour ce qui touche le premier type d'expériences. Nous allons néanmoins exposer nos résultats en insistant sur certaines difficultés techniques et en montrant comment ils éclairent d'un jour nouveau le mécanisme de la xérophtalmie.

1. *Protection de l'œil contre les agents extérieurs.*

a) *Occlusion prolongée des paupières.* C'est dans la réalisation de cette première condition que nous avons éprouvé les plus grandes difficultés techniques.

Rien de plus simple, théoriquement, que de fermer l'œil d'un rat ; toutes les techniques de bléphanorrhaphie humaine sont applicables à l'animal.

Rien de plus compliqué en pratique lorsque doivent être ménagées certaines circonstances expérimentales.

Notre première idée fut de réaliser une bléphanorrhaphie par suture des deux paupières après avivement de leurs bords : Nous espérions ainsi obtenir une soudure tissulaire indéfinie des deux paupières que nous aurions pu sectionner au moment voulu pour apprécier l'état sous-jacent de la conjonctive et de la cornée.

Les choses ne se sont jamais passées aussi bien que nous le souhaitions.

1^o D'abord, ne voulant pas employer l'anesthésie générale dont la nocivité risquait de compromettre l'expérience, malgré une contention forte de l'animal et quelques gouttes de novocaïne dans l'œil, les mouvements impossibles à juguler de l'animal ne nous permirent pas de pratiquer l'opération sans *traumatiser la cornée*.

2^o Ceci mis à part, l'avivement des paupières et leur affrontement à l'aide de deux ou trois points aux crins de Florence est facile. Mais les suites opératoires ne donnent pas satisfaction.

D'abord, *l'animal se gratte* et essaie d'arracher les points de suture. En général, il n'y parvient pas mais maintient l'œil dans un état d'irritation constante.

Ensuite, soit du fait de l'imperfection de notre

technique (section pas assez large des bords palpébraux, affrontement insuffisant des paupières), soit du fait d'une moindre vitalité des tissus due à l'état de carence, *la soudure intime des paupières n'a pas pu se produire* et elles se sont réouvertes.. à partir du moment où les fils ont été éliminés.

Chez le rat 36 (*œil droit*), le premier sur lequel nous avons tenté l'opération, la blépharorrhaphie a lâché au bout de 3 jours. C'était un rat carencé en facteur A depuis 47 jours et qui présentait des lésions cornéennes biomicroscopiques depuis 13 jours. Notre but était de voir si l'occlusion de l'œil ne suffirait pas à les faire régresser ou à les stabiliser.

Notre tentative de fermeture de l'œil a abouti exactement à l'opposé de ce que nous espérions. Au lieu de protéger l'œil contre les influences extérieures, notre intervention n'a apporté que des causes d'irritations supplémentaires: traumatisme opératoire cornéen, occlusion imparfaite des paupières du fait de la section de leurs bords. En se reportant au compte rendu de nos observations, on pourra voir comment la cornée droite a présenté une évolution accélérée de sa xérophtalmie qui, par la suite fut guérie en trois jours avec une dose totale de six gouttes d'huile de foie de morue.

Notre deuxième tentative de blépharorrhaphie suivant la même technique a été faite sur l'œil droit du rat 45. Au lieu d'attendre, comme pour le précédent, une période avancée de la carence (47^{me} jour de régime carencé), nous l'avons pra-

tiquée au 7^{me} jour du régime carencé (alors qu'aucune lésion oculaire n'était décelable avec le biomicroscope) dans l'espoir qu'une meilleure vitalité des tissus faciliterait plus sûrement la soudure des bords palpébraux.

Les résultats furent, en effet, meilleurs que dans le cas du rat 36. Ce n'est que 7 jours après l'opération que la suture *a partiellement lâché*, laissant un petit orifice à travers lequel se voyait la cornée trouble; 13 jours après l'opération, l'orifice palpébral s'est complètement rouvert.

Dans ce cas comme dans celui du rat 36, l'occlusion palpébrale a été encore trop courte et trop imparfaite pour qu'une conclusion puisse être tirée relativement aux conséquences de l'occlusion palpébrale. Nous verrons en revanche en quoi la section des bords palpébraux entraînant un certain degré d'inocclusion palpébrale modifia l'évolution de la xérophtalmie.

Deux fois nous avons essayé de fermer l'œil avec du collodion (rat 42, œil droit; rat 36, œil droit, 86^{me} jour d'expérience, seconde carence), mais avec ce procédé, pas plus qu'avec le précédent, nous n'avons réussi à maintenir longtemps l'œil fermé (rat 36, 6 jours; rat 42, 5 jours). Dans le cas du rat 42, l'œil droit fermé avant toute manifestation de carence, était encore normal 5 jours plus tard, au moment de l'ouverture. Par contre, dans le cas du rat 36, il semble bien que l'action caustique du collodion ait entraîné une brûlure de l'œil; quand les paupières se sont désunies, la

cornée droite était complètement détruite, alors qu'à gauche, l'œil non traumatisé ne présentait qu'un trouble discret de la cornée.

b) *Effets des instillations antiseptiques.* Nous n'avons tenté ce mode de protection de l'œil que dans un seul cas. Instillations quotidiennes de bleu de méthylène dans l'œil droit du rat 46 soumis au régime carencé en facteur A.

Ce traitement antiseptique préventif n'a pas empêché la xérophtalmie microscopique et macroscopique d'apparaître. La comparaison avec la xérophtalmie de l'œil gauche montre seulement que les lésions ont été moins graves à droite qu'à gauche.

2. *Effets des irritations externes de l'œil : inocclusion partielle des paupières, traumatismes cornéens.*

On peut se demander si la localisation des lésions maxima de la xérophtalmie au niveau de la ligne d'affrontement des paupières n'est pas explicable par un très léger degré d'inocclusion palpébrale pendant le sommeil faisant se superposer au processus xérophtalmique un processus lagophtalmique.

Aussi avons-nous voulu nous rendre compte si une résection légère des bords palpébraux rendant manifestement incomplète l'occlusion des paupières aggravait l'évolution de la xérophtalmie.

La difficulté pratique était de faire une section palpébrale convenable: trop réduite, on ne peut

pas affirmer que les conditions de fermeture de l'œil ne sont pas sensiblement les mêmes qu'antérieurement; trop large, elle entraîne à coup sûr un dessèchement lagophtalmique rapide de l'œil au cours duquel il n'est plus possible de distinguer ce qui revient à la xérophtalmie.

Comme les exemples suivants vont le montrer, nous sommes très exactement arrivés à réaliser les conditions que nous cherchions. Les résultats en ont été particulièrement intéressants.

Le cas du rat 43 est le plus démonstratif.

Après 7 *jours* de régime carencé en facteur A, ablation d'une parcelle du bord ciliaire de la paupière inférieure *droite*.

Malgré cette cause de moindre résistance de l'œil droit jusqu'au 20^{me} jour de régime carencé, les cornées droite et gauche demeurent parfaitement normales, aussi bien vues à l'œil nu qu'au biomicroscope.

Au 20^{me} jour, des signes discrets biomicroscopiques sont constatés à droite et à gauche d'une façon *égale*.

Au 24^{me} *jour*, on note toujours au biomicroscope des signes cornéens de carence au début. Cependant, les *lésions* sont *nettement plus marquées à droite qu'à gauche*.

Jusqu'au 38^{me} *jour* on constate l'évolution progressive des lésions cornéennes biomicroscopiques qui sont toujours beaucoup plus accentuées à droite.

Au 41^{me} jour, alors que les lésions demeurent à

gauche encore discrètes, on constate à droite : cornée trouble, épaisse, épithélium antérieur sec, ulcérations microscopiques correspondant au fragment palpébral réséqué.

La section d'une parcelle du bord palpébral empêche les paupières de jouer parfaitement leur rôle protecteur de la cornée. L'insuffisance de protection de la cornée demeure sans action tant que l'animal est bien portant, elle ne paraît même pas favoriser l'apparition des signes cornéens de carence (au 20^{me} jour, cornées droite et gauche ont simultanément leurs signes de début), mais quand la carence est déclarée, elle accentue les lésions cornéennes et en accélère l'évolution.

L'observation du rat 45 et celle du rat 36 viennent parfaitement à l'appui de ces constatations.

Le rat 45 a subi au 7^{me} jour d'expérience une blépharorrhaphie de l'œil droit qui a lâché partiellement au 14^{me} jour d'expérience et complètement au 20^{me} jour. A ce moment, la cornée de l'œil droit (traumatisée par l'opération, le grattage et aussi la rupture partielle de la blépharorrhaphie qui a laissé la cornée non protégée sur une assez grande étendue) présente une grosse lésion blanche, surélevée, vascularisée ; la cornée de l'œil gauche est parfaitement normale.

Au 25^{me} jour, cette *lésion traumatique* de l'œil droit a spontanément guéri. Il ne reste plus qu'un petit leucôme vascularisé. La cornée gauche est normale. Remarquons qu'au moment de la blépharorrhaphie les bords palpébraux de l'œil droit

ont été sectionnés et que l'œil n'a plus qu'une occlusion imparfaite pendant le sommeil.

Au 38^{me} jour, on note les premiers signes biomicroscopiques cornéens de carence, égaux à droite et à gauche.

Au 47^{me} jour, alors qu'à gauche les signes cornéens restent microscopiques, ils deviennent à droite énormes et évidents à l'œil nu : paupières mi-closes, cornée trouble, xérotique, vaisseaux interstitiels.

Ici encore, tant que la carence n'a pas profondément frappé l'organisme, l'imperfection de l'occlusion palpébrale pendant le sommeil n'a eu aucune conséquence, et les signes biomicroscopiques cornéens de xérophtalmie se déclarent au même moment pour l'œil traumatisé que pour l'œil non traumatisé. Mais à partir du moment où l'organisme est touché par la carence, la xérophtalmie évolue d'une façon plus bruyante du côté traumatisé.

En se reportant au compte rendu de nos observations, on verra que des scarifications pratiquées chez le rat 45, sans précautions aseptiques au 29^{me} jour de régime carencé étaient cicatrisées au 32^{me} jour, alors que commençaient à apparaître les premières lésions cornéennes de carence.

Pour le rat 42, dont l'œil droit avait été fermé au collodion au 20^{me} jour d'expérience (donc traumatisé par cette intervention et même irrité par la causticité du produit), les constatations sont encore très intéressantes. Quand l'œil se rouvre, au

29^{me} jour d'expérience, les deux yeux paraissent normaux à l'œil nu; on observe à droite et à gauche des lésions biomicroscopiques de début sans prédominance à droite. Mais au 32^{me} jour, tandis qu'à gauche on trouve seulement des lésions de début: cornée sèche, aspect grenu, desquamation épithéliale; à droite, les lésions sont intenses: opacification de la cornée avec vastes ulcères visibles à l'œil nu.

En résumé :

1^o Tant que la carence n'est pas déclarée (cornée de l'œil non traumatisé normale au biomicroscope), l'inocclusion partielle des paupières pendant le sommeil est incapable de déclancher aucune lésion cornéenne.

Un traumatisme direct de la cornée est aussi sans effet à ce moment. Toute lésion traumatique de la cornée à cette période guérit ou se cicatrise normalement.

2^o Dès que la carence existe, l'œil traumatisé ou insuffisamment protégé par les paupières devient alors rapidement beaucoup plus malade que l'autre. A son niveau la xérophtalmie présente une évolution extrêmement accélérée.

Ainsi les facteurs externes de moindre résistance de l'œil dans la genèse de la xérophtalmie ne jouent que dans la mesure où l'œil a déjà été frappé par la carence; ils n'avancent pas la date d'apparition des lésions par carence, mais en aggravent l'évolution.

Ces constatations montrent, une fois de plus, que la xérophtalmie microscopique ne dépend que de l'état de carence de l'organisme, tandis que la xérophtalmie à sa phase classique d'ulcération de la cornée résulte de cette altération profonde des tissus à laquelle viennent se surajouter l'infection secondaire sous l'influence de toutes les causes d'irritation externe de l'œil.

Les effets sur la cornée de la fermeture prolongée des paupières et de sa protection mécanique par un enduit graisseux, étudiés au biomicroscope, auraient, en plus de l'intérêt de la discrimination de l'action des facteurs étiologiques externes et internes, celui de l'appréciation du rôle des sécrétions lacrymales dans la production de la kératomalacie.

E. ROLE DE CERTAINS FACTEURS GÉNÉRAUX SUR L'ÉVOLUTION DE L'AVITAMINOSE A EXPÉRIMENTALE ET EN PARTICULIER SUR CELLE DU SYMPTÔME KÉRATOMALACIE.

Nous avons déjà dit qu'au cours de nos expériences nous avons eu l'occasion de nous servir de trois types de régimes carencés en facteur A.

1^o *Le régime Simonnet 1923, complet, équilibré carencé en facteur A.*

2^o *Le régime Péneau et Simonnet 1922* (que nous avons utilisé sans adjonction d'huile d'olive) à la fois totalement privé de *graisses* et de facteur A, donc fortement déséquilibré et carencé en fac-

teur A, mais cependant sensiblement suffisant au point de vue calorique.

3° Enfin, *ce même régime Pénau et Simonnet, additionné de 0,025 d'extrait thyroïdien par jour.*

Les modifications apportées par ces variations de régimes aux manifestations générales et oculaires du syndrome d'avitaminose A sont intéressantes à relever.

Effets comparés du régime complet, équilibré carencé en facteur A et du régime déséquilibré carencé en graisse et en facteur A.

Les animaux carencés en facteur A recevant un régime privé de graisses vivent un peu moins longtemps que ceux recevant un régime équilibré qui contient de la graisse.

Mais les signes biomicroscopiques cornéens apparaissent sensiblement au même moment dans les deux cas.

L'évolution biomicroscopique de la kératoma-lacie est la même dans les deux cas.

Régime carencé en facteur A et en graisses.

	Sexe	Poids initial	Temps d'apparition des premiers signes cornéens biomicroscopiques	
Rat 22	m.	25 gr.	21 jours	Mort au 38 ^e jour.
Rat 4	m.	32 —	29 —	Mort au 40 ^e jour.
Rat 3	m.	35 —	29 —	Mort au 58 ^e jour.
Rat 6	m.	45 —	24 —	Mort au 37 ^e jour.
Rat 13	f.	32 —	18 —	Mort au 35 ^e jour.
Rat 23	f.	35 —	28 —	Cure de la xérophtalmie au 38 ^e jour.
Rat 12	f.	40 —	17 —	Cure de la xérophtalmie au 37 ^e jour.
Rat 19	f.	35 —	38 —	Mort au 70 ^e jour.

Régime Simonnet 1923, complet, équilibré carencé en facteur A.

	Sexe	Poids initial	Temps d'apparition des premiers signes cornéens biomicroscopiques	
Rat 28	f.	33 gr.	31 jours	Mort au 45 ^e jour.
Rat 27	f.	35 —	31 —	Mort au 43 ^e jour.
Rat 42	m.	40 —	29 —	Sacrifié au 42 ^e jour.
Rat 43	f.	35 —	24 —	Cure de xérophtalmie au 44 ^e jour.
Rat 44	m.	45 —	29 —	Cure de xérophtalmie au 44 ^e jour.
Rat 45		47 —	38 —	Sacrifié au 51 ^e jour.
Rat 46	m.	37 —	29 —	Sacrifié au 49 ^e jour.
Rat 47	f.	40 —	29 —	Sacrifié au 42 ^e jour.

Effets de l'extrait thyroïdien sur le rat au cours d'un régime complet naturel et au cours d'un régime déséquilibré carencé en facteur A.

Nos expériences IV et V ont été principalement consacrées à l'étude des effets de l'extrait thyroïdien suivant que l'animal reçoit un régime complet ou carencé et déséquilibré.

Elles nous ont montré que :

1^o L'extrait thyroïdien à la dose de 0,025 par jour chez un animal en croissance recevant un régime normal naturel (pain et lait ad libitum) ne détermine *aucune manifestation pathologique cliniquement appréciable*.

Croissance normale. Pelage normal.

Voir observations de rat 15 (sacrifié après 176 jours) et rat 18 (régime pain, lait, 0,025 d'extrait thyroïdien).

2^o L'extrait thyroïdien à la dose de 0,025 par jour chez des animaux recevant un régime carencé en facteur A et déséquilibré (régime de type PÉNAU et SIMONNET sans adjonction de graisse) a des effets nocifs, bien mis en évidence par comparaison avec d'autres animaux de même âge et de même portée, recevant le même régime sans extrait thyroïdien.

Ces effets nocifs se traduisent :

a) Par un arrêt plus rapide de la croissance pondérale ;

b) Par une mort plus précoce (12^{me} au 32^{me} jour de carence).

Dans aucun cas les signes classiques de xérophtalmie ne se sont manifestés. Les signes biomicroscopiques ont été constatés dans 3 cas sur 6.

Dans l'expérience IV, tandis que le régime carencé en facteur A et déséquilibré (type PÉNAU et SIMONNET),

sans extrait thyroïdien, assure la vie de l'animal jusqu'au 36^{me} (rat 13) ou 37^{me} jour (rat 12) avec,

dans les 2 cas, apparition de signes cornéens à partir du 18^{me} jour;

avec extrait thyroïdien, chez des animaux de même portée mis le même jour en expérience (rats 14 et 16), il entraîne la mort de l'animal au 12^{me} ou au 18^{me} jour sans signe biomicroscopique cornéen.

Le rat 15 dans les mêmes conditions pendant 10 jours, n'a un accroissement pondéral que de 5 grammes. Au 10^{me} jour la substitution du régime normal (pain et lait), en maintenant toujours les 0,025 d'extrait thyroïdien par jour, lui permet de reprendre un accroissement pondéral sensiblement normal.

Le rat 17, pendant 10 jours au régime pain, lait et extrait thyroïdien, eut un poids qui passa de 40 à 60 grammes; par contre, à partir du 10^{me} jour où le régime pain et lait fut remplacé par le régime de type PÉNAU et SIMONNET, la croissance pondérale fut arrêtée; au 18^{me} jour de carence les premiers signes biomicroscopiques cornéens apparaissaient et au 33^{me} jour de régime carencé, l'animal mourait. Dans ce cas, l'animal carencé à un âge plus avancé que ses frères, a résisté plus longtemps qu'eux.

L'expérience V de même type que l'expérience IV apporte des résultats identiques. Le régime carencé en facteur A et déséquilibré,

sans extrait thyroïdien assure la vie de l'animal au moins jusqu'au 38^{me} jour (rats 22 et 23), les lésions biomicroscopiques cornéennes étant sur-

venues chez l'un (rat 22) au 21^{me} jour, chez l'autre (rat 23) au 28^{me} jour.

avec extrait thyroïdien (mis à part le cas du rat 21 mort accidentellement au 21^{me} jour d'expérience) le rat 25 ne survit que jusqu'au 31^{me} jour, faisant ses lésions microscopiques au 28^{me} jour.

Le cas du rat 20 mérite d'être étudié seul, en détails. Cet animal, dans un état très précaire au 22^{me} jour (sans aucun signe cornéen biomicroscopique) malgré l'adjonction quotidienne de deux gouttes d'huile de foie de morue à partir de cette date, meurt au 42^{me} jour, ayant eu une légère reprise pondérale (18 grammes), mais sans que l'huile de foie de morue administrée pendant 15 jours ait empêché l'apparition et l'évolution d'une xérophtalmie. Ainsi, fait curieux à noter, deux gouttes d'huile de foie de morue, dose double de celle suffisante pour assurer une guérison de la xérophtalmie et une reprise normale de croissance au cours d'un syndrome d'avitaminose A déclenché par ce même régime du type PÉNAU et SIMONNET, n'ont déterminé, en présence de 0,025 d'extrait thyroïdien par jour, qu'une reprise temporaire de la croissance; elles n'ont pas empêché la xérophtalmie ni la mort de l'animal.

Il est bien évident qu'un fait aussi remarquable demanderait à être repris et vérifié.

En résumé, des deux expériences IV et V où nous avons fait intervenir l'extrait thyroïdien, il se dégage les faits suivants:

L'extrait thyroïdien à la dose de 0,025, sans effet

sur le rat en régime naturel équilibré (pain et lait) est nocif en régime carencé et déséquilibré (diéto-toxique).

La nocivité a pour résultat d'accélérer la mort de l'animal, mais elle n'accélère pas très sensiblement les lésions oculaires qui ne sont pas non plus aggravées par sa présence.

La résistance de l'animal à l'action toxique de l'extrait thyroïdien est d'autant moindre qu'il est plus jeune.

Dans les cas où l'animal survit assez longtemps (30 à 40 jours), on voit apparaître du côté des pattes des tuméfactions rouges, brillantes, ulcérées, de type acrodynique (rats 17, 20, 25).

Les modifications du pelage sont inconstantes.

CHAPITRE IV

DISCUSSION DE NOS RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Comme nous l'avons déjà dit, l'étude de la kératomalacie expérimentale par carence en facteur A, avec le biomicroscope et l'éclairage en fente de Gullstrand, nous a permis de mettre en évidence deux faits importants :

1^o La constance de l'atteinte cornéenne au cours de l'avitaminose A expérimentale du rat ;

2^o L'existence de lésions cornéennes microscopiques demeurant cliniquement latentes pendant des jours et quelquefois des semaines.

Constance de la Xérophtalmie

Un des points les plus troublants du problème de l'avitaminose A et qui a fait douter de la valeur pathognomonique de la xérophtalmie, est l'*inconstance* avec laquelle beaucoup d'auteurs l'ont observée au cours de la carence expérimentale en fac-

teur A. (Cette inconstance contrastant avec la constance de l'arrêt de croissance).

BULLEY ne signale que 2 % de xérophtalmie, WALTER 7 à 15 %, STEPHENSON et CLARK 28 %, MELLANBY (1928) 38 %, OSBORNE et MENDEL 7 à 100 %, STAMMERS 88,6 %, EMMETT 99,9 %.

Outre que la dissemblance de ces statistiques peut s'expliquer, comme le font remarquer M^{me} RANDOIN et H. SIMONNET, par l'emploi de régimes inégalement carencés et de conditions préexpérimentales différentes, nous pensons qu'elle peut résulter aussi du fait que la xérophtalmie a passé inaperçue.

Sans le biomicroscope, nous aurions nous aussi pu parler de l'inconstance de ce signe et publier seulement 66 % de xérophtalmie.

Grâce à ce nouveau mode d'investigation, mis à part les cas très spéciaux où nos animaux ont reçu un régime pluricarencé additionné d'extrait thyroïdien, nous pouvons dire que tous nos rats carencés, soit 20 rats (moins un seul mort prématurément à la suite d'un abaissement brusque de température du local) ont présenté, sinon des signes classiques de xérophtalmie (diminution de la fente palpébrale, abondantes sécrétions, paupières bouffies, cornées opaques), du moins des lésions cornéennes microscopiques indiscutables.

Cette constance de l'atteinte cornéenne microscopique montre bien la valeur pathognomonique de la xérophtalmie dans le syndrome d'avitaminose A.

Le grand mérite du biomicroscope a été de nous faire assister, in vivo, à la genèse de la kératomalacie. Nos observations nous ont conduit,

au point de vue théorique à préciser la pathogénie de la xérophtalmie ;

au point de vue clinique à suggérer un procédé de diagnostic des états de précarence du nourrisson.

Confrontant nos résultats avec ceux des autres auteurs, nous discuterons rapidement le problème de la nature et du mécanisme de la xérophtalmie, et ensuite celui de la précarence A expérimentale directement en rapport avec la précarence A clinique.

Nature et mécanisme de la Xérophtalmie

L'ensemble de nos recherches biomicroscopiques nous amène à penser que la xérophtalmie, ou plus exactement la kératomalacie, n'est pas un processus infectieux primitif.

En effet :

1^o nos coupes histologiques ne nous ont révélé aucune lésion inflammatoire coïncidant avec les lésions biomicroscopiques de précarence même les plus accentuées ;

2^o elles n'ont décelé l'inflammation de la cornée que dans les cas où le biomicroscope avait permis de constater soit une excoriation soit une ulcération de l'épithélium ;

3^o enfin, même à la phase de xérophtalmie clas-

sique, où l'infection secondaire n'est plus douteuse, l'affection cornéenne évolue d'une façon manifestement torpide sans suppuration, avec néoformations vasculaires tardives et panophtalmie exceptionnelle.

Notre opinion concernant la nature de la kératomalacie est très nettement en faveur d'un *trouble trophique secondairement et tardivement infecté*.

Les recherches bactériologiques, qui n'ont jamais abouti à l'isolement d'un germe spécifique ou à la reproduction de la maladie par inoculation intra-oculaire de microbes recueillis à la surface des ulcérations cornéennes, viennent à l'appui de notre manière de voir.

Les travaux de BULLEY, FUNK et MACALLUM qui ont prétendu prévenir ou guérir la xérophtalmie par application de traitement local antiseptique sans que d'ailleurs la mort de l'animal ne soit empêchée, ne contredisent en rien notre façon de voir.

Ces auteurs ne jugeaient la xérophtalmie qu'à ses signes macroscopiques, c'est-à-dire ceux reflétant le plus l'invasion microbienne. Leurs expériences demanderaient à être reprises avec le contrôle du biomicroscope. Dans le seul cas (rat 46) où nous avons pratiqué des instillations antiseptiques, la xérophtalmie n'a pas été empêchée; il semble seulement qu'elle ait été moins rapide et moins grave qu'au niveau de l'œil non traité.

Dire que la kératomalacie est primitivement un

trouble trophique est une première notion importante à connaître mais qui soulève immédiatement la question de savoir si ce trouble est directement ou indirectement lié à la carence.

Ce point ne peut être élucidé que par la discrimination du rôle des facteurs locaux et des facteurs généraux dans sa production.

Facteurs locaux (inocclusion palpébrale, sécrétions).

L'analogie si souvent mentionnée de la xérophtalmie avec la lagophtalmie met en évidence le rôle de l'inocclusion palpébrale. Chacun sait que la lagophtalmie est ce dessèchement progressif de l'œil qui survient par *impossibilité d'occlusion complète des paupières* à la suite d'une destruction ou d'une paralysie des paupières.

S'il est fréquent d'établir une comparaison entre ces deux affections, personne n'a cependant jamais prétendu assimiler la xérophtalmie à une lagophtalmie. Les animaux xérophtalmiques ferment apparemment bien leurs paupières et la xérose s'étend aussi bien sur la conjonctive palpébrale que sur la conjonctive bulbaire et sur la cornée.

Tout ce que l'on peut affirmer c'est que l'inocclusion temporaire ou partielle des paupières entre en jeu dans l'apparition des lésions maxima de xérosis conjonctival (tache de Bitot) et de kératomalacie (lésions localisées pour le rat dans la portion interne du diamètre horizontal de la cornée).

Le seul point vraiment litigieux est de savoir dans quelle mesure le processus xérophtalmique

et le processus lagophthalmique jouent dans l'apparition de ces lésions. Nos expériences y ont apporté un éclaircissement en montrant que l'inocclusion partielle des paupières avait une action certaine, mais directement subordonnée à l'atteinte de la cornée par la carence; tant que les lésions cornéennes biomicroscopiques n'existent pas, l'inocclusion palpébrale est sans effet; aussitôt qu'elles se déclarent, la zone cornéenne insuffisamment recouverte s'opacifie et s'ulcère; le processus lagophthalmique ne joue qu'un rôle d'aggravation pour des lésions qui, au début, sont diffuses et également réparties dans toute la cornée.

Le rôle des troubles sécrétoires des glandes para-oculaires dans la genèse de la xérophtalmie est également important à analyser et à discuter.

Si la conjonctive et la cornée ne se dessèchent pas par insuffisance de protection des paupières, ne se peut-il pas qu'elles se dessèchent du fait que la couche de mucus qui les balaient sans cesse ne représente plus quantitativement ou qualitativement le parfait enduit protecteur nécessaire à la bonne vitalité des tissus fragiles de l'œil?

Aucun fait précis ne confirme ou n'infirme cette hypothèse. La xérophtalmie évolue avec des phases d'hypersécrétion (larmolement) ou d'hyposécrétion; l'examen biomicroscopique montre bien des modifications importantes de la couche de mucus et de larmes (couche moins épaisse, plus irrégulière présentant même des grumeaux), mais rien ne

prouve que les troubles trophiques conjonctivaux et cornéens en sont une conséquence.

MORI (1922), JUDKIN et LAMBERT (1923) ont décrit des lésions des glandes paraoculaires et forts de leurs observations histologiques ont fait jouer un rôle important à la viciation des sécrétions dans la production de la xérophtalmie. L'examen de leurs travaux, très intéressants, ne donne cependant pas la preuve qu'on en attendait. Ou bien les lésions sont légères, banales, discutables, d'interprétation difficile et n'autorisent à aucune conclusion, ou bien elles sont intenses, de type inflammatoire et traduisent une phase avancée de l'infection secondaire.

De semblables recherches histologiques gagneraient à être reprises en essayant, au début de la carence, de dépister par des méthodes de cytologie fine, les altérations cellulaires de l'épithélium des glandes paraoculaires.

L'existence de lésions des glandes paraoculaires n'impliquerait d'ailleurs pas que conjonctive et cornée ne soient simultanément frappées par un processus primitif unique atteignant peut-être même d'une façon générale beaucoup d'autres épithéliums (muqueuse nasale, trachéale, épithéliums glandulaires).

2° *Facteurs généraux.* Rien n'éclaircit mieux le problème de la xérophtalmie et ne met mieux en évidence le rôle primordial de la maladie générale par carence en facteur A dans sa genèse, que le parallèle entre l'influence des facteurs locaux et

des facteurs généraux qui concourent à son apparition, à son aggravation, à son atténuation ou à sa guérison.

Un rat blanc reçoit depuis quelques jours seulement le régime carencé en facteur A. Son état général est excellent. Nous pratiquons une scarification cornéenne de l'œil droit *sans précautions aseptiques*. Normalement la cornée se cicatrise et le biomicroscope nous permet de voir, quelques jours après, une cornée aussi normale qu'au début de l'expérience. Apparaissent les premiers troubles cornéens par carence: ils sont égaux à droite et à gauche. Brusquement, à droite, les lésions se localisent au niveau de l'ancienne scarification comme en un point de moindre résistance et s'aggravent avec une rapidité surprenante.

Même phénomène si, au lieu de traumatiser directement la cornée, nous excisons une parcelle du bord palpébral pour produire une occlusion imparfaite des paupières. Tant que l'animal n'a pas réagi à la carence (croissance normale, cornée opposée restant normale), ces causes locales minimales de moindre résistance de l'œil n'ont aucune conséquence, elles ne provoquent pas la xérophtalmie, ni elles ne l'accélèrent, mais elles l'aggravent aussitôt qu'elle s'est déclarée.

Par contre, que dire de l'introduction du facteur A dans le régime? La cornée est ulcérée, infectée, les sécrétions sont épaisses, sèches, dans quelques cas même par suite d'une section du bord palpébral l'occlusion des paupières se fait mal

(rat 36) ; une goutte d'huile de foie de morue, deux gouttes de carotène administrées à l'animal arrêtent en 24 heures l'évolution du processus oculaire et en quelques jours déterminent sa guérison. C'est ainsi que, sous la seule action de III gouttes d'huile de foie de morue et sans aucun traitement local, G. Mouriquand et Nicolau (1928) ont vu disparaître les abondants microbes des sécrétions conjonctivales de rats xérophtalmiques.

L'extrait thyroïdien additionné à fortes doses (0,025) au régime carencé déséquilibré ne précipite pas l'apparition des lésions oculaires, mais accélère leur évolution et précipite la mort de l'animal.

Cas plus complexe (rat 20). L'animal est privé de facteur A, il reçoit un régime déséquilibré et une forte dose d'extrait thyroïdien ; il maigrit, des signes cornéens discrets de carence apparaissent ; son état général est si précaire au 22^{me} jour, qu'on décide de le guérir par deux gouttes par jour d'huile de foie de morue. La reprise de poids s'amorce, cependant la xérophtalmie évolue et après 14 jours d'huile de foie de morue, l'animal meurt avec de grosses lésions cornéennes. Remarquable exception montrant la dépendance étroite de la xérophtalmie et de l'utilisation organique du facteur A.

De l'ensemble de ces considérations, il se dégage très nettement que la kératomalacie, et du même coup la xérophtalmie, n'est qu'un trouble trophique oculaire (secondairement infecté), conséquence directe de la maladie par avitaminose A qui frappe en entier l'organisme (arrêt de croissance).

Le mécanisme de ce trouble trophique est inconnu et toutes les hypothèses restent à vérifier.

S'agit-il d'un processus généralisé de dégénérescence cellulaire particulièrement visible au niveau de l'œil ?

HENRIKSEN (1929) a décrit une dégénérescence cellulaire générale par avitaminose A, mais ses constatations sont banales ; elles s'observent dans tous les états de dénutrition et de cachexie. Son étude histologique paraît avoir été faite dans des cas de carence trop avancée et n'apporte aucun fait spécifique.

S'agit-il de perturbations humorales frappant électivement les épithéliums (peau, muqueuses, épithéliums glandulaires) comme tendent à le faire penser la prédominance des lésions par carence A signalées au niveau des épithéliums (épithéliums de revêtement et épithélium glandulaire) ? Dans ce cas, l'arrêt de croissance se produirait par l'intermédiaire des glandes endocrines (rapport des hormones et des vitamines, VOGT, 1929).

Ou bien enfin, cette xérophtalmie relève-t-elle d'une atteinte primitive du sympathique et s'apparente-t-elle directement à la kératite neuro-paralytique ?

L'abolition de la sensibilité cornéenne serait un excellent critérium en faveur de l'identité des deux processus. Nous nous sommes attaché à la rechercher chez nos animaux carencés, mais nos résultats ne sont pas concluants. Même en opérant simultanément sur un carencé et sur un témoin l'interpré-

tation est difficile. Dans l'ensemble, il ne nous a jamais paru que la sensibilité cornéenne fut abolie. L'étude de la xérophtalmie humaine n'apporte pas davantage d'éclaircissement, certains auteurs affirmant, les autres niant la perte de la sensibilité.

Autant d'ailleurs l'abolition constante de la sensibilité serait un argument en faveur d'une origine commune, autant la persistance ou l'exagération de la sensibilité cornéenne au cours de la xérophtalmie ne jugerait pas la non identité des deux processus. Il existe des kératites torpides résultant d'une atteinte partielle du trijumeau et des filets sympathiques qui l'accompagnent et coïncidant avec une hyperesthésie cornéenne ou même sans aucun trouble de la sensibilité de la cornée. L'anesthésie cornéenne traduit la section complète du trijumeau, mais la kératite neuroparalytique peut exister sans section complète du V.

Un point plus intéressant à noter est l'absence, au cours de la kératomalacie, de lésions cutanées et muqueuses coïncidant avec la kératite neuroparalytique.

Précarance A expérimentale et précarance A clinique

Dans les formes d'avitaminose A les plus rapidement évolutives, les premiers symptômes cornéens biomicroscopiques précèdent de plusieurs jours les signes macroscopiques de xérophtalmie; dans les formes plus lentes, ils les précèdent de plusieurs se-

maines ; dans beaucoup de cas aussi la xérophtalmie n'évolue pas au delà des signes biomicroscopiques.

En général, ceux-ci se déclarent quand le poids de l'animal amorce son plateau, mais quelquefois ils apparaissent alors que le poids est encore ascendant : ils constituent un vrai symptôme de précarence. Grâce à eux on peut poser précocement le diagnostic d'atteinte oculaire, point de repère précieux dans l'étude de l'avitaminose A expérimentale.

Transposant ces notions dans le domaine de la pathologie infantile, il reste à savoir si ces lésions cornéennes biomicroscopiques représentent un moyen pratique de diagnostic des états de précarence A.

NAROG (1928) est à notre connaissance le seul auteur qui ait déjà utilisé le biomicroscope dans l'étude de la xérophtalmie humaine. Ses observations sont intéressantes, mais ne sont pas du tout faites du point de vue que nous envisageons. Le biomicroscope ne lui a servi qu'à confirmer un diagnostic déjà cliniquement évident.

Nous pensons, au contraire, que le réel avantage du biomicroscope est de permettre de dépister chez le nourrisson dont l'héméralopie passe inaperçue les signes les plus précoces de xérophtalmie.

Les circonstances ne nous ont pas permis de faire une étude biomicroscopique systématique de la cornée des nourrissons hypotrophiques dont les conditions d'alimentation et de nutrition seraient capables de justifier un état de précarence A.

A titre d'exemple, nous citons seulement les observations de deux nourrissons que nous avons observés dans le service du Professeur MOURIQUAND et chez lesquels l'examen au biomicroscope nous a paru montrer des lésions cornéennes assez comparables à celles constatées expérimentalement.

OBSERVATION I

G. . Jeanne, 5 mois.

1^{er} séjour : Du 16 novembre 1929 au 16 décembre 1929. Aucun antécédent connu (enfant assistée).

A l'entrée, enfant très *pâle*, muqueuses décolorées, peau parcheminée surtout au niveau de la paroi abdominale. Ondes péristaltiques très nettes. Rien aux poumons. Température à 40°.

21 novembre 1929. L'enfant va bien. Pas de température; réaction à la tuberculine, négative.

2^{me} séjour : Du 28 décembre 1929 au 23 janvier 1930. L'enfant revient parce qu'elle perd régulièrement du poids depuis sa première hospitalisation.

Le 21 janvier 1930 le Professeur MOURIQUAND fait noter: Ascension de la température à 40° avec tendance à descendre le matin (38°5). Hypotrophie N° 2 sans facies de Parrot, ventre ballonné; Disparition du pannicule adipeux abdominal, thoracique et des membres.

Myosis très marqué de type tabétique. *Conjonctivite*. Pas de signes pulmonaires, si ce n'est à la base droite une diminution de la sonorité avec, dans les grandes inspirations, quelques râles sous-crépitaunts. Examen radioscopique négatif.

Le même jour, l'enfant est examinée au *biomicroscope*. Le Docteur Jacques ROLLET constate: Blépharoconjonctivite bilatérale. Au biomicroscope, des 2 côtés, l'épithélium cornéen a

perdu son brillant, il est irrégulier et très légèrement trouble. Le bleu de méthylène détermine un piqueté très fin, indice d'une desquamation épithéliale peu accentuée, mais étendue à toute la cornée avec prédominance au centre. Ces lésions sont plus marquées à gauche.

Des 2 côtés, l'iris réagit à la lumière, mais l'orifice pupillaire est irrégulier et la surface irienne est terne.

En résumé: *Lésions épithéliales cornéennes bilatérales étendues, surtout accentuées à gauche. Pas de lésions des plans profonds.* Iritis subaiguë.

22 novembre 1930 (Professeur COLLET): Otite moyenne suppurée droite paracentèse. Culture très positive pour le bacille de Löffler.

23 novembre 1930: Décès. Vérification. Broncho-pneumonie diffuse des deux poumons.

OBSERVATION II

J... Marcelle, 3 mois.

Entrée le 3 janvier 1930. Poids à la naissance 2 kg. 700. Placenta 470. Nourrie au sein 3 semaines, puis, allaitement mixte qui provoque des troubles digestifs (eau de riz).

Depuis 1 mois 1/2, suppression du sein. L'enfant reçoit 6 biberons par jour, contenant chacun une cuillerée à soupe de babeurre et 60 grammes d'eau. L'enfant tête bien, ne vomit pas, n'a pas de diarrhée et dépérit.

Depuis une semaine coryza bilatéral. Depuis 3 jours l'enfant tousse.

A l'entrée, poids 2 kg. 460. Température, 36°2.

Athrepsie marquée. Ni gros foie, ni grosse rate. Pâleur. Examen du sang (M^{lle} WEILL). Coagulation (au procédé de la pipette et du crin): seuil 4', complet 7'. Hémoglobine 75 %. Globules rouges, 2.911.500. Globules blancs, 4.650. Plaquettes, 423.028.

Cuti réaction à la tuberculine négative.¹

A la crèche, on lui donne 60 grammes de babeurre par tétée, plus une cuillerée à café de jus d'orange 2 fois par semaine. Le poids s'élève jusqu'à 2 kg. 920. Le 12 janvier 1930, on essaie de donner 80 grammes de babeurre toutes les 3 heures : vomissements, chute de poids à 2 kg. 760 le 15 janvier.

Examen du sang (Mlle WEILL) Coagulation: 3'30''; 4'30''. Hémoglobine 70 %. Globules rouges: 3.081.400. Globules blancs: 23.250. Plaquettes: 750.801.

18 janvier 1930: Le Docteur Jacques ROLLET pratique un examen ophtalmologique.

Pas de blépharoconjonctivite.

Au biomicroscope:

O. G.: Dans la partie para-centrale inféro interne de la cornée, quelques stries blanchâtres vaguement parallèles dont les unes sont superficielles, la surface cornéenne est en ces points irrégulière (ceci surtout net en éclairage miroitant) et dont les autres paraissent un peu plus profondes tout en étant dans les plans les plus antérieurs du stroma, en outre, en dedans et en haut, il existe quelques points grisâtres arrondis situés dans les plans antérieurs du stroma.

Par ailleurs, état lactescent léger de la cornée.

O. D.: On ne trouve pas de ce côté de lésions comparables à celles du côté gauche; mais il y a un état lactescent de toute la cornée qui paraît plus accentué que normalement et plus accentué aussi que du côté opposé.

Examen otologique: Tympan rosés. Double paracentèse. Ecoulement de légère sérosité.

20 janvier: Vespérale 35°2. Décès.

Il est bien évident que ces 2 observations sont tout à fait insuffisantes pour juger la question clinique.

Nous laissons à des travaux ultérieurs le soin de l'élucider.

CONCLUSIONS

I. *La vitamine A* est un facteur minimal *indispensable* de l'alimentation dont la « carence » détermine chez le jeune animal l'*arrêt de la croissance* et la *xérophthalmie*.

Son rôle antiinfectieux reste encore discutable.

II. Le nourrisson, le grand enfant ou l'adulte soumis d'une façon prolongée à un régime privé de vitamine A (c'est-à-dire de lait, beurre, œufs, foie et de certains légumes verts: épinards et carottes) présentent une maladie en tous points comparable au syndrome d'avitaminose A expérimentale.

Le nourrisson, comme le jeune animal, est particulièrement sensible à cette carence; totale, elle entraîne toujours sa mort.

III. Mis à part un état dystrophique général mal défini et peu caractéristique, l'avitaminose A humaine se traduit par trois symptômes oculaires:

L'héméralopie aiguë dite essentielle;

Le xérosis conjonctival;

La kératomalacie.

IV. Dans les cas les plus typiques ces trois signes coexistent, mais très souvent la maladie ne se manifeste que par un ou deux d'entre eux.

Le diagnostic étiologique des formes monosymptomatiques peut être délicat, chacun de ces signes oculaires pouvant se présenter dans des circonstances apparemment très différentes : carence alimentaire en facteur A, hépatisme, maladies infectieuses.

V. On doit considérer d'après les témoignages de l'expérimentation et le succès, constant dans tous les cas, du traitement par l'huile de foie de morue et le foie, que ces signes oculaires sont pathognomoniques d'un manque de facteur A dans l'organisme. Car, même si la *carence alimentaire* n'est pas en cause, on peut supposer avec vraisemblance une insuffisance de l'organisme en facteur A par *carence de nutrition*.

VI. Dans les cas très nombreux où l'avitaminose A n'a pour témoin clinique que l'*héméralopie* (signe toujours le premier en date cliniquement et expérimentalement), on est en droit d'admettre que la maladie a frappé l'organisme d'une façon incomplète et qu'elle en est encore au *stade de précarence*. Mais l'héméralopie est un signe subjectif sur lequel on ne peut compter que dans la pathologie de l'adulte et du grand enfant. Jusqu'à présent, *chez le nourrisson, cette phase de précarence est restée méconnue faute de test.*

VII. *Nos recherches expérimentales* ont eu pour but de mettre en évidence chez le rat un signe oculaire précurseur de la xérophtalmie, utilisable pour le diagnostic de la précarence A du nourrisson.

L'étude systématique de la cornée du rat carencé en facteur A à l'aide du microscope cornéen et de la lampe à fente de Gùllstrand nous a révélé *des altérations cornéennes précoces précédant de 7 à 66 jours les signes classiques de la xérophtalmie.*

Ces *lésions cornéennes de précarence* évoluent en deux phases :

1^o Une phase de lésions généralisées à toute la cornée : perte de transparence diffuse prédominant dans les plans superficiels et coïncidant avec des modifications de la couche de mucus et de larmes.

2^o Une phase où ces lésions diffuses s'aggravent d'une façon toute particulière en une région limitée et toujours la même, semblant correspondre à la portion interne de la ligne d'affrontement des paupières. A ce niveau, la perte de transparence s'accroît et la surface épithéliale devient nettement xérotique, grenue, irrégulière, capable de fixer les colorants en un très fin piqueté. Parfois elle se boursouffle comme s'il s'agissait d'une prolifération avec œdème.

VIII. Ces lésions cornéennes biomicroscopiques de précarence sont *constantes* chez les rats carencés en facteur A.

L'adjonction de facteur A au régime carencé sous

forme d'huile de foie de morue ou de carotène en arrête immédiatement l'évolution et les fait régresser en quelques jours.

IX. *A ce stade de précarence, les coupes histologiques ne révèlent aucune lésion inflammatoire mais seulement un épaissement global de la cornée, comme si elle était le siège d'un œdème.*

L'hyperkératinisation de l'épithélium cornéen décrite par MORI et généralement considérée comme l'altération microscopique la plus précoce de la xérophtalmie n'est pas un processus pathologique puisqu'on la retrouve chez les rats témoins, non carencés.

A cette phase de début de la xérophtalmie la supériorité de la méthode biomicroscopique sur la méthode histologique est incontestable.

X. Le biomicroscope permet de suivre l'évolution microscopique des altérations cornéennes correspondant à la *phase classique de xérophtalmie* (œil mi clos, paupières bouffies, sécrétions abondantes) où les lésions prennent un caractère nettement inflammatoire: ulcération, infiltration gris blanchâtre, vascularisation cornéenne superficielle, perforation possible. Cependant, au cours de nos expériences, la panophtalmie vraie n'a jamais été notée. L'inflammation demeure en général atténuée, le processus reste torpide ce qui justifie pleinement l'expression de kératomalacie des anciens auteurs.

XI. Grâce au biomicroscope et avec le contrôle histologique, en variant les conditions d'expériences *soit locales* (occlusion et inoclusion des paupières, traumatisme cornéen, instillations antiseptiques) *soit générales* (régime équilibré et déséquilibré, seconde carence, extrait thyroïdien), il est possible de préciser dans une certaine mesure le mécanisme d'apparition de la xérophtalmie.

Dans l'état actuel de nos connaissances et de nos recherches, la xérophtalmie nous apparaît comme une *dystrophie oculaire* (secondairement infectée), reflet de la dystrophie générale de l'organisme et, comme elle, liée à la carence en facteur A.

XII. L'existence chez le rat de lésions cornéennes biomicroscopiques de précarence conduit à penser que les examens biomicroscopiques de la cornée pourront en clinique aider au diagnostic étiologique de certaines dystrophies des nourrissons résultant d'un état de précarence A.

VU :

Le Président de la thèse,

VU :

Le Doyen,

ETIENNE ROLLET.

J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 18 décembre 1930.

Le Recteur

Président du Conseil de l'Université,

JOSEPH GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMANTIDIS, Héméralopie idiopathique épidémique et kéra-
tomalacie; *Annales d'oculistiques*, 1925, p. 449.
- BELLAVIA, Altérations oculaires par avitaminose expérimentale; *Bolletino d'Oculistica*, 1927, p. 1.
- BERTOYE, *Régimes alimentaires, carence et tuberculose*, 1926.
- BIRNBACHER, *die Epidemische Mangelhemeralopie ein Beitrag zur Lehre von den Avitaminosen*, 1927; Karger, éditeur, Berlin; 62 pages.
- Ueber den Frühlingsgipfel der epidemischen Mangelhemeralopie und die pathogenetische Bedeutung des Frühjahres; *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1928, p. 698.
- BIRNBACHER und KLAFTEN, Héméralopie des femmes enceintes; *Zeitschrift für Augenheilkunde*, 1923, tome 51, p. 309.
- BLEGVAD (Olaf), Xerophthalmia, Keratomalacia and Xerosis conjunctivae; *American Journal of Ophthalmology*, 1924, février, tome I, p. 89.
- BLOCH (E.), Recherches cliniques sur la dystrophie et la xérophthalmie des jeunes enfants; *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1919, tome 89, cahier 5, p. 405.
- BLOCH (E.), Déficience de la vitamine A et anomalies dentaires chez l'homme (*II^e Congrès international de Pédiatrie*, Stockholm, août 1930).

- BONDI, A propos de l'étiologie du xérosis et de l'héméralopie ; *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, tome LXXIX, p. 341, 1922.
- BURTON et BALMAIN, Vitamine A et immunité antistreptococcique ; *The Lancet*, 17 mai 1930, tome CCXVIII, n° 5568.
- CASPARI et OTTENSOOSER, Über den Einfluss der kost auf das Wachstum von Impfgeschwülsten-Bedeutung der Vitamine A und B ; *Zeitschrift für Krebsforschung*, 1929, XXX, n° 1, p. 1.
- CHAUVIRÉ (Anne), Contribution à l'étude de l'alimentation du nourrisson en dehors du lait et de ses dérivés immédiats ; *Thèse de Lyon*, 1929.
- DELORE (Pierre), Sur la présence d'oxygène peroxydique dans l'huile de foie de morue et sur l'action catalytique de cette huile ; *Société de Biologie de Lyon*, 19 novembre 1928.
- DERKAC, Keratomalacia luetica bei Erwachsenen ; *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1927, tome I, p. 386.
- DOSDAT, Carence alimentaire et tuberculose ; *Thèse de Lyon*, 1925.
- ELLIOT, *Ophthalmologie tropicale*, 1922.
- ELEWAUT, A propos de trois cas de kératomalacie ; *la Clinique ophthalmologique*, 1926, p. 69.
- Encyclopédie d'Ophthalmologie*, kératomalacie, tome IV, p. 355 à 367 ; tome V, p. 1005 à 1008 ; Héméralopie et xérosis-conjonctival, tome V, p. 904 à 907.
- Encyclopédie des Sciences médicales*, article Scrofule
- V. EULÈR (Beth und Hans), *Neue Ergebnisse über A vitamine* *Klinische Wochenschrift*, 17 mai 1930, p. 916.
- FARINA, Eméralopia e stati di carenza vitaminica ; *Giornale d'oculistica*, 1924, p. 65.
- FEIG, Bemerkung über Héméralopie bei den versicherten der Krankenkasse in Tarnow (analyse in *Kl. Monatsbl. für Augenh.*, 1929). p. 705.

- FUCHS, Sur l'influence des rayons ultra violets sur l'héméralopie idiopathique et sur la kératomalacie et quelques remarques sur le Béri-béri; *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1927, tome II, p. 284.
- FUCHS, Un cas de ponctuation blanche du fond d'œil au cours d'une héméralopie avec xérose; *Kl. Monatsbl. f. Augenh.*, 1928, tome II, p. 849.
- GALLEMAERTS, Examen microscopique des affections de la cornée au moyen de la lampe à fente; *Rapport présenté à la Société d'Ophtalmologie*, le 10 mai 1926; Masson et Cie, éditeurs, 1926.
- GINESTOUS, *Ophtalmologie infantile*, Doin, éditeur, 1922.
- GLASSSCHEIB, L'Ozène primitif est-il une avitaminose?; *Medizinische Klinik*, tome XXIII, n° 49, 1927.
- GLEY et ROCHON-DUVIGNEAUD, Contribution à l'étude des troubles trophiques chez les chiens thyroïdectomisés; *Archives de physiologie normale et pathologique*, 1894, p. 101.
- GLEY et TERSON, Note sur des altérations oculaires survenues chez un chien diabétique à la suite de l'extirpation du pancréas; *Mémoires de la Société de Biologie*, 1894.
- GOLDING, SOAMES et ZILVA, Vitamines liposolubles du lait de vache en hiver; *Bioch. Journ.*, 1926, t. XX, p. 1306.
- GONZALÈS JESUS, Insuffisance surrénale aiguë et avitaminose; *An. Mex. de Opht.*, 1928, tome 7, n° 2, p. 33.
- HESS, MAC CANN et PAPPENHEIMER, Rachitisme expérimental chez le rat. Inefficacité de la carence en vitamine A; *The journal of biological Chemistry*, 1921, XLVII, p. 395.
- HENRIKSEN, Dégénérescence cellulaire générale par avitaminose A. Huile de foie de morue à hautes doses; *Acta Paediatr.ica*, 12 juin 1929.
- HOLM (Ejler), Sur la Xérophtalmie du rat; *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1922, tome 87, p. 463.
- HOLM (E.), Demonstration of hemeralopia in rats nourished on food devoid of fat-soluble A vitamin; *American Journ. Physio.*, 1925, 73, p. 63-78.

- JAENSCH (Breslau), Apparition de graisse dans l'œil au cours de la kératomalacie et de l'herpès; *Compte-rendu de la Société d'Ophthalmologie d'Heidelberg*, 11 juin 1927.
- JUDKIN et LAMBERT, Pathogénie des lésions oculaires produites par la carence en vitamine A; *The Journal of experimental Medicine*, 1923, vol. 38, p. 17.
- Modifications des glandes paraoculaires accompagnant les lésions oculaires produites par carence en vitamine A, p. 25.
- KÆSSLER, S. MAURER et LONGHLIN, the relation of anaemia primary and secondary to vitamin A deficiency; *Journal of American Medical Association*, 1926, 14 août, p. 476.
- KOUN, De la kératomalacie, affection cornéenne chez les enfants athrepsiques; *Thèse de Bordeaux*, 1902-1903, n° 68).
- KREIKER, Veränderung histologische bei Xérose; *Zeitschrift für Augenheilkunde*, 1927, tome 67, p. 379.
- KUBLI, Zur Frage der epidemisch auftretenden Héméralopie; *Russ. Ophth. Journ.*, 1928, Bd 7, n° 2, S. 227.
- KUHLGATZ, Beitrag zur experimentellen Erzeugung der Kératomalazie bei Ratten. Inaug. Dissert. Rostock, 1926 (analyse in *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1928, tome I, p. 699.)
- LABBÉ (H.), HEIM DE BALSAC et LERAT (R.), Sur la présence de la vitamine A dans le cacao et ses produits d'extraction; *Soc. de thérapeutique*, 12 nov. 1930.
- LAGRANGE (Henri), l'Amblyopie crépusculaire. Rapport de la *Société d'Ophthalmologie de Paris*, 17 novembre 1929.
- LANDOLT (Marc), le Syndrome de Bitot; *Archives d'Ophthalmologie*, 1908, tome 28, p. 29.
- LECŒUVRE, De l'héméralopie: sur une épidémie d'héméralopie avec xérosis épithélial; *Thèse de Paris*, 1896.
- LECOQ (Raoul), les aliments et la vie, 1929.
- LECOQ (R.), Vitamines et infections; *Presse Médicale*, 7 septembre 1929.

- VAN LEERSUM, Vitamines insuffisantes et lithiase urinaire; *British Médical Journal*, 1927, 12 novembre, n° 3488
- LESNÉ et VAGLIANO, Différenciation de la vitamine A et du facteur antirachitique; *Académie des Sciences*, 15 octobre 1923.
- LESNÉ et CLÉMENT (Robert), Contrôle biologique et étalonnage des substances renfermant des vitamines; *Presse Médicale*, 1928, tome II, p. 1254.
- LEWIS (P.-M.), Xérosis conjonctival; *Société de Memphis d'Ophthalmologie et d'oto-rhino-laryngologie*, 1928, 13 mars.
- LIEUX, le Rachitisme est-il une maladie par carence?; *Thèse de Lyon*, 1922.
- MACKENZIE, *Traité pratique des maladies des yeux*, 1844.
- MELLANBY and GREEN, Vitamin A as an anti-infective agent; *British medical journal*, 20 octobre 1928.
- MELLANBY and GREEN, Vitamine A as an anti infective agent, its use in the treatment of puerperal septicaemia; *British Medical Journal*, 1^{er} juin 1929.
- MERZ-WEIGANDT, Ueber epidemisches Auftreten der idiopathischen Héméralopie; *Klin. Monats. für Augenh.*, 1923, p. 362.
- MICHEL (Paul), Essai sur la carence alimentaire; *Thèse de Lyon*, 1916.
- MISAO UYEMURA, Ueber den Schwellenwert des Zapfens bei der idiopathischen Héméralopie; analyse in *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1928, tome II, p. 186.
- MORI, Über den sog. Hikan (xerosis conjunctivae infantum ev. Keratomalacie; ; *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1904, Bd 59, H. 1, S. 175.
- Quelques observations sur le xérosis conjonctival et l'héméralopie idiopathique; analyse in *Revue générale d'Ophthalmologie*, 1924, p. 434.
- Premières modifications des yeux de rats soumis à un régime déficient en vitamine A, 1922; *Journal of American medical association*, 79, p. 197 à 200.

- MOURIQUAND (G.) et MICHEL, Accidents du type scorbutique chez des animaux à une alimentation normale non carencée, soumis à l'action de l'extrait thyroïdien; *Soc. de Biologie*, 20 décembre 1920.
- MOURIQUAND (G.) et MICHEL, les Vitamines. La notion de carence et ses applications pratiques dans l'alimentation et les régimes; *Revue de Médecine*, février 1922.
- MOURIQUAND (G.), MICHEL et SANYAS, Extrait thyroïdien et lésions de carence expérimentale; *Société de Biologie*, 15 janvier 1923.
- MOURIQUAND (G.), MICHEL et SANYAS, Adjuvants et antagonistes de la nutrition osseuse; *Presse Médicale*, 11 août 1923.
- MOURIQUAND (G.), MICHEL et BERTOYE, Carence alimentaire et tuberculose; *Bulletin Médical*, novembre 1923, n° 48.
- MOURIQUAND (G.) et MICHEL, Carence alimentaire et glandes endocrines; *Bulletin Médical*, novembre 1923.
- MOURIQUAND (G.), MICHEL et SANYAS, les Régimes adjuvants et antagonistes de l'action dystrophique de l'extrait thyroïdien; *Soc. de Biologie*, 15 janvier 1923.
- MOURIQUAND (G.), MICHEL (Paul) et RAVAUULT (P.), Données anciennes et récentes sur l'huile de foie de morue; *Journal de Médecine de Lyon*, 1923, p. 105.
- MOURIQUAND (G.), Carence alimentaire, carence digestive et carence de nutrition; *Presse Médicale*, 7 novembre 1925.
- MOURIQUAND (G.), *Précis de diététique et des maladies de la nutrition*, 1926.
- MOURIQUAND (G.), Epilation et déséquilibre alimentaire; *Comptes rendus de la Société de Biologie*, séance du 21 juin 1926, tome XCV, p. 477.
- MOURIQUAND (G.) et NICOLAU, Xérophtalmie avec panophtalmie grave par avitaminose A guérie par XVIII gouttes d'huile de foie de morue; *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 17 janvier 1928; *Compte rendu in Lyon Médical*, 20 mai 1928, p. 585.

- MOURIQUAND (G.), la Suralimentation équilibrée et la suralimentation déséquilibrée dans la genèse du rachitisme et du scorbut; *Presse Médicale*, 21 sept. 1929.
- MOURIQUAND (G.) et ROLLET (J.), Héméralopie chez un sujet soumis pendant deux ans à un régime uniforme privé de corps gras (avitaminose A); guérison par l'huile de foie de morue; *Presse Médicale*, 24 septembre 1929.
- MOURIQUAND (G.), Sur les états de précarence; *Presse Médicale*, 1^{er} février 1930, n° 10.
- MOURIQUAND (G.), SÉDALLIAN et Mlle WEILL, Athrepsie par hypovalimentation carencée. Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 11 février 1930; *Lyon Médical*, 23 mars 1930, p. 386.
- MOURIQUAND (G.), ROLLET (J.) et Mme CHAIX, Précarence et avitaminose A; *Paris Médical*, 3 mai 1930, p. 419.
- MOURIQUAND (G.), ROLLET (J.) et Mme CHAIX, les Etats de précarence; *Académie de Médecine*, 6 mai 1930.
- MOURIQUAND (G.), la Précarence chez l'enfant. Ses aspects cliniques et biologiques; *Journées médicales de Bruxelles*, juin 1930.
- NAKAMURA, Sur l'héméralopie; *Revue générale d'Ophtalmologie*, 1923, p. 77.
- NAROG (François), Contribution à la pathologie du xérosis conjonctival et cornéen et de la kératomalacie; *Archives d'ophtalmologie*, janvier 1928, p. 25.
- NIDA, Syndrome de Bitot et avitaminose; *Bulletin de la Société d'ophtalmologie de Paris*, 19 mars 1927, p. 133.
- PAGNIEZ, l'Emploi en clinique de la vitamine A comme agent anti infectieux; *Presse Médicale*, 28 août 1929.
- PFANNENSTIEL et SCHARLAU, Action d'addition croissante de vitamines ou de combinaisons vitaminées sur les infections expérimentales; *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1930, 11 avril, p. 619.
- PERLMANN et WEBER (de Berlin), Nouvelles expériences sur la production expérimentale de calculs vésicaux par avitaminose A; *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1928, 21 décembre, p. 2167.

- PILLAT et ARNOLD, Fréquence des maladies oculaires par carence dues au manque de vitamine A dans un camp militaire du Nord de Peiping; *National Méd. Journ. of China*, 1929, vol. 15, octobre, p. 585; analyse in *Am. Journ of Ophtal.*, série 3, vol. 13, n° 4, avril 1930, p. 372.
- POPOVITCH, l'Héméralopie de cause alimentaire; *Thèse de Lyon*, 1922.
- POULARD, *Traité d'Ophthalmologie*, 1923.
- POULSSON, de la Vitamine A et de l'huile de foie de morue; *Presse Médicale*, 1924, 16 février, p. 145.
- PURTSCHER, Contribution à l'étude de l'ophtalmie hépatique; *Archiv für Ophthalmologie*, 1900, Bd. 50, S. 88.
- RANDOIN (Mme) et SIMONNET (H.), les Données et les inconnues du problème alimentaire, 1927; édition des *Presses universitaires de France*, 2 vol.
- RATHERY et KOURILSKY, Vitamine A; *Paris Médical*, 5 mai 1928, tome II, p. 385.
- RAVON, Contribution à l'étude de certaines lésions oculaires par carence alimentaire; *Thèse de Lyon*, 1930.
- RICCI, Die vitamine in den kindlichen Augenaffectiionen; *Kl. monatbl. f. Augenh.*, 1927, p. 714.
- SANYAS, Glandes endocrines et syndromes de carence; *Thèse de Lyon*.
- SCHIELE, Sur le parallélisme de l'héméralopie et de la kératomalacie; *Wochenschrift für Therapie und Hygiene des Auges*, 1907, Bd 11, S. 101.
- SIMMUNDS, BECKER et MAC CALLUM (de Baltimore), les Relations de la vitamine E avec l'assimilation du fer; *Journal of the American Medical association*, 1927, tome LXXXVIII, n° 14, p. 1047.
- SIMON (Serge), Huile de foie de morue et rachitisme expérimental; *Thèse de Paris*, 1926.
- SIMONNET (H.), le Facteur lipo-soluble A, la croissance et la reproduction; *Thèse de Doctorat es sciences, Paris*, 1925.

- SPIERER, Kératomalacie de l'œil gauche et neuro-rétinite de l'œil droit au cours d'une méningite; *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1891, p. 222.
- STEPHENSON (Sydney), 1910, *The Ophthalmoscope*, p. 782.
- STEPP (Breslau), Neuere Forschungen auf dem Gebiete des antixerophtalmischen A Vitamin; *Südost deutsche Augenärzte Vereinigung*, décembre 1926.
- SUJITA (Yozo), Studien über die physiologische und lipoidensubstanzen im Auge, speziell in der Netzhaut; *Archiv für Ophthalmologie*, 1925, vol. 115, fasc. 2, p. 260-285.
- SUJITA (Yozo), Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Galle und ihrer Bestandteile auf das Auge, speziell auf den Lichtsinn und der Sehpurpur, nebst Bemerkungen über meine Sehpurpur-Lösungsmethode; *Archiv für Ophthalmologie*, 1926, vol. 116, fasc. 4, p. 653 à 666.
- TAUMI, Traitement de l'héméralopie par les vitamines; analyse in *Opht. Year Book*, 1925.
- TEIICHI HIRAISHI, Experimentelle Infektion junger Schweine mit Ascariden mit Rücksicht auf die besonderen Beziehungen zu A Avitaminose; *Archiv für Schiffs- und Tropen Hygiene*, 1928, octobre.
- TERRIEN (E.), *Précis d'alimentation des jeunes enfants*, 1922.
- TÉZENAS DU MONTCEL et RIOLACCI, Observation d'un cas de xérophtalmie, ou carence en vitamine A; *Loire Médicale*, février 1930.
- TRANTAS, Sur le traitement de l'héméralopie et de la kératomalacie par l'ingestion de foie; *Archives d'Ophthalmologie*, t. XLVI, n° 9, septembre 1929.
- TRICOIRE, Héméralopie épidémique, maladie du groupe des avitaminoses; *Paris Médical*, 21 février 1920.
- TSAKYROGLOU, les Carences alimentaires collectives de guerre; *Thèse de Lyon*, 1922.
- VAUCEL, Héméralopie épidémique; *Thèse de Bordeaux*, 1890.
- VIGNES, Maladies oculaires et métabolisme des hydrates de carbone; *Progrès Médical*, 30 novembre 1929.

- VOGT, Fœtus et vitamine A; *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1929, tome LXXVI, n° 42, p. 1748.
- WAGNER (Richard), Xerophthalmiebereitschaft und Leberfunktion; *Wiener medizinische Wochenschrift*, n° 22, 1924.
- WILLEMIN (Henry), les Conditions de développement des ulcérations trophiques; *Thèse de Lyon*, 1924.
- WEILL et MOURIQUAND, les Maladies par carence; *Revue de Médecine*, janvier 1916.
- WRIGHT (Major Robert), Kératomalacie dans les Indes du Sud; *The British journal of Ophtalmology*, 1922, vol. VI, p. 164.
- YOSHIMOTO RYOTSUI, Beitrag zur Frage der Avitaminosen des Auges; *Archiv für Augenheilkunde*, 1928, Bd 99, S. 160.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction	I
------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I. — LE FACTEUR OU VITAMINE A.	5
1. Notions historiques	5
2. Sources du facteur A	7
3. Propriétés physico-chimiques. . .	9
4. Propriétés biologiques.	11
CHAPITRE II. — LE SYNDROME CLINIQUE ATTRIBUÉ A LA CARENCE EN FACTEUR A. . .	27
A. <i>L'héméralopie ou amblyopie crépusculaire aiguë dite essentielle</i>	33
1. Historique.	33
2. Etude clinique	38
3. Traitement	40
4. Conclusion.	41
B. <i>La xérophtalmie en clinique</i>	43
I. <i>Le xérosis épithélial de la conjonctive</i>	44
1. Notions historiques	44
2. Etude clinique	45

II. <i>Le xérosis cornéen et la kératomalacie</i>	49
1. Définition	49
2. Historique.	50
3. Etude clinique	52
4. Traitement.	58
CHAPITRE III. — ETUDE DES CIRCONSTANCES D'APPARITION DE L'HÉMÉRALOPIE AIGUE, DU XÉROSIS CONJONCTIVAL ET DE LA KÉRA- TOMALACIE.	61
A. <i>Circonstances diététiques; Carence ali- mentaire en facteur A.</i>	62
I. <i>Carence alimentaire en facteur A du nourrisson</i>	62
1. Nourrissons nourris au sein. .	62
2. Nourrissons allaités artificiel- lement.	63
3. Nourrissons recevant une ali- mentation en dehors du lait et de ses dérivés.	68
II. <i>La carence alimentaire du grand en- fant et de l'adulte</i>	69
B. <i>Circonstances non diététiques: Carence de nutrition.</i>	72
I. Rôle du foie	74
II. Rôle de l'infection.	81
III. Rôle des glandes endocrines. . . .	84
CHAPITRE IV. — LES ÉTATS DE PRÉCARENCE A	87

DEUXIEME PARTIE

ETUDE BIOMICROSCOPIQUE DE LA KÉRATO-	
MALACIE EXPÉRIMENTALE	93
CHAPITRE I. — TECHNIQUE DE NOS EXPÉ-	
RIENCES.	95
A. Choix de l'animal.	95
B. Régimes.	97
C. Habitat.	101
D. Examen biomicroscopique de la cornée	
du rat	102
1. Principe de la méthode	103
2. L'appareil: microscope cornéen et	
lampe à fente de Gùllstrand . .	104
3. Technique de l'examen biomicros-	
copique	105
4. L'œil du rat blanc: avantages et in-	
convénients	108
5. La cornée normale du rat blanc vue	
au microscope.	109
CHAPITRE II. — PROTOCOLE DES EXPÉRIENCES	
Expérience I	113
Expérience II	118
Expérience IV	121
Expérience V	141

Expérience VI	149
Expérience VIII	159
Observation du rat 36 (Expérience VII)	169

CHAPITRE III. — NOS RÉSULTATS EXPÉRI-
MENTAUX 175

A. <i>Lésions cornéennes biomicroscopiques de précarence</i>	176
Constance de ces lésions	178
Date d'apparition et durée.	179
Description et évolution	180
B. <i>Evolution biomicroscopique de la xéroph- talmie à sa phase classique de lésions visi- bles à l'œil nu</i>	188
C. <i>Etude biomicroscopique de la guérison des lésions oculaires par introduction de fac- teur A dans le régime</i>	190
D. <i>Rôle des facteurs externes dans l'appari- tion et l'évolution de la xérophthalmie . .</i>	195
1. Protection de l'œil contre les agents extérieurs.	196
2. Effets des irritations externes de l'œil	200
E. <i>Rôle de certains facteurs généraux sur l'apparition et l'évolution de la xéroph- talmie</i>	205

CHAPITRE IV. — DISCUSSION DE NOS RÉSUL- TATS EXPÉRIMENTAUX	213
Constance de la xérophthalmie.	213

Nature de la xérophtalmie	215
Précarence A expérimentale et précarence	
A clinique	223
CONCLUSIONS.	229
BIBLIOGRAPHIE	235

